

Diabetologia

DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

POSITIONSPAPIER

Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes: ein patientenzentrierter Ansatz.
Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European
Association for the Study of Diabetes (EASD)

S. E. Inzucchi • R. M. Bergenstal • J. B. Buse • M. Diamant • E. Ferrannini • M. Nauck • A. L.
Peters • A. Tsapas • R. Wender • D. R. Matthews

Eingegangen: 24. Februar 2012/Angenommen: 24. Februar 2012

© Springer-Verlag 2012

S. E. Inzucchi und D. R. Matthews leiteten gemeinsam das Autorenteam. R. M. Bergenstal, J. B. Buse, A. L. Peters und R. Wender bildeten das Autorenteam der ADA. M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck und A. Tsapas bildeten das Autorenteam der EASD.

Gleichzeitige Veröffentlichung: Dieser Artikel wird 2012 gleichzeitig in Diabetes Care und in Diabetologia der American Diabetes Association respektive der European Association for the Study of Diabetes veröffentlicht. Copyright 2012 by the American Diabetes Association Inc. and Springer Verlag.

Wiedergabe mit Quellenangabe für alle nichtkommerziellen Verwendungen der Arbeit erlaubt.

Elektronisches Zusatzmaterial: Die Online-Version des vorliegenden Artikels (doi: 10.1007/s00125-012-2534-0) enthält rezensiertes, aber nicht redigiertes Material und ist befugten Nutzern zugänglich.

S. E. Inzucchi

Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine und Yale-New Haven Hospital
New Haven, CT, USA

R. M. Bergenstal
International Diabetes Center at Park Nicollet
Minneapolis, MN, USA

J.B. Buse
Division of Endocrinology
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, NC, USA

M. Diamant
Diabetes Center/Department of Internal Medicine
VU University Medical Center
Amsterdam, Niederlande

E. Ferrannini
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Pisa
Pisa, Italien

M. Nauck
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Bad Lauterberg im Harz, Deutschland

A. L. Peters
Division of Endocrinology, Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles,, CA, USA

A. Tsapas
Second Medical Department, Aristotle University Thessaloniki
Thessaloniki, Griechenland

R. Wender
Department of Family and Community Medicine

Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA, USA

D. R. Matthews ()
Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism
Churchill Hospital
Headington
Oxford OX3 7LJ, GB
E-Mail: david.matthews@ocdem.ox.ac.uk

D. R. Matthews
National Institute for Health Research (NIHR)
Oxford Biomedical Research Centre
Oxford, GB

D. R. Matthews
Harris Manchester College, University of Oxford
Oxford, GB

Abkürzungen

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation
AGI	α -Glucosidase-Inhibitor
CAD	Coronary artery disease
CKD	Chronic kidney disease
CVD	Cardiovascular disease
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
TZD	Thiazolidindion
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study

--

Einführung

Die Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Typ-2-Diabetes mellitus ist immer schwieriger geworden und inzwischen auch bis zu einem gewissen Grad umstritten, weil jetzt ein breites Spektrum pharmazeutischer Wirkstoffe zur Verfügung steht [1-5], weil wachsende Bedenken hinsichtlich deren möglicher nachteiliger Nebenwirkungen bestehen und weil neue Unsicherheiten hinsichtlich der positiven Auswirkungen einer intensiven Blutzuckerspiegelkontrolle auf makrovaskuläre Komplikationen bestehen [6-9]. Viele klinisch tätigen Ärzte sind deshalb verwirrt, was die optimalen Strategien für ihre Patienten angeht. Deshalb haben die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) eine gemeinsame Arbeitsgruppe einberufen, um die Belege zu prüfen und Empfehlungen für eine antihyperglykämische Therapien bei nicht schwangeren Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Mitglieder beider Organisationen [10] sowie andere Gesellschaften und Verbände [2, 11-15] hatten bereits Leitlinienpapiere dazu vorgelegt. Es wurde allerdings eine Aktualisierung für nötig erachtet, und zwar aufgrund der heutigen Informationen über Nutzen/Risiken der glykämischen Kontrolle, aufgrund neuerer Hinweise hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit mehrerer neuer Medikamentenklassen [16,17], aufgrund der Zurücknahme/Beschränkung anderer Medikamentenklassen und aufgrund des immer lauter werdenden Rufs nach einer mehr auf den Patienten ausgerichteten Behandlung [18,19]. Das vorliegende Papier berücksichtigt die besten verfügbaren Belege und verwendet dort, wo solides stützendes Material fehlt, die Erfahrung und die Erkenntnisse des Verfasserenteams. Außerdem sind ausführliche Gutachten weiterer Experten (die im Anhang (Danksagungen) namentlich erwähnt werden) in das Papier eingegangen. Dieses Dokument behandelt die Glykämiekontrolle, es muss allerdings eindeutig im Rahmen der Senkung mehrerer Risikofaktoren verstanden werden. Dies beruht auf der Tatsache, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch Herz- und Gefäßkrankheiten ausgesetzt sind. Die konsequente Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren (Blutdruck und Lipidtherapie, Thrombozyteninhibitoren und Einstellung des Rauchens) hat wahrscheinlich noch größere Nutzeffekte.

Die vorliegenden Empfehlungen sollten im Kontext der Bedürfnisse, Vorlieben und Verträglichkeiten jedes Patienten betrachtet werden. Die individuelle Gestaltung einer Behandlung ist der Eckpfeiler des Erfolgs. Unsere Empfehlungen sind weniger einschränkend und nicht so algorithmisch wie frühere Richtlinien. Das ergibt sich daraus, dass es auf diesem Gebiet grundsätzlich an vergleichender Forschung zur Wirksamkeit mangelt. Darum möchten wir zur Würdigung des variablen, progressiven Charakters des Typ-2-Diabetes, der spezifischen Rolle jedes Medikaments, der Patienten- und Krankheitsfaktoren, welche die klinische Entscheidungsfindung steuern [20-23] sowie der Einschränkungen auffordern, die durch Alter und Komorbidität zustande kommen [4, 6]. Um die vorliegenden Anleitungen erfolgreich umzusetzen, müssen umsichtige Kliniker die aktuellen Belege mit anderweitigen Einschränkungen und Notwendigkeiten im Kontext der patientenspezifischen Faktoren im Zusammenhang betrachten.

Ein patientenzentrierter Ansatz

Auf „Evidenz“ basierende Ratschläge bedürfen der Existenz von Belegen aus primären Quellen. Diese ergeben sich nur aus den Ergebnissen klinischer Studien an hochgradig selektierten Patienten unter Anwendung weniger direkter Strategien. Sie beziehen sich nicht auf die Palette der vorhandenen Wahlmöglichkeiten oder auf die Reihenfolge der Anwendung möglicher zusätzlicher Behandlungen. Und selbst wenn es solche Belege gäbe, würden die Ergebnisse nur Auswirkungen in Hinsicht auf Mittelwerte beschreiben und nicht die entscheidende Frage beantworten, wer warum auf welche Behandlung angesprochen hat [24]. Die patientenzentrierte Behandlung ist als Ansatz definiert, der „die Vorlieben, Bedürfnisse und Werte des einzelnen Patienten berücksichtigt und darauf reagiert und der gewährleistet, dass alle klinischen Entscheidungen von den Werten des Patienten geleitet werden“ [25]. Dieses Organisationsprinzip sollte zwar allen medizinischen Behandlungen von Patienten mit chronischen Erkrankungen zugrunde liegen, ist es jedoch aufgrund unserer Unsicherheit hinsichtlich der Auswahl und Reihenfolge der medikamentösen Therapien bei Typ-2-Diabetes ganz besonders angebracht. Letztendlich treffen die Patienten die endgültigen Entscheidungen über ihre Lebensweise und in gewissem Maße auch über die pharmazeutischen Therapie, die sie verwenden. Deren Umsetzung findet im Kontext des tatsächlichen Lebens der Patienten statt und ist auf (öffentliche wie private) Ressourcen angewiesen, die eingesetzt werden können.

Die Beteiligung des Patienten am medizinischen Entscheidungsfindungsprozess gehört zu den Kernprinzipien der evidenzbasierten Medizin. Diese gebietet die Synthese der besten vorhandenen „Evidenz“ aus der Literatur mit der Sachkenntnis des Klinikers und den Präferenzen des Patienten [26]. In der klinischen Begegnung sollte das vom Patienten bevorzugte Maß der Beteiligung

eingeschätzt werden und die Behandlungsmöglichkeiten sollten eventuell unter Einsatz von Entscheidungshilfen erwogen werden [21]. Bei einem gemeinsamen Entscheidungsprozess agieren Arzt und Patient als Partner, sie tauschen Informationen aus und denken gemeinsam über verschiedene Möglichkeiten nach, um hinsichtlich der therapeutischen Vorgehensweise einen Konsens zu erzielen [27]. Es gibt deutliche Indizien, die für die Effektivität dieses Ansatzes sprechen [28]. Noch ein wichtiger Punkt: Wenn man Patienten in gesundheitliche Entscheidungen einbezieht, kann das dazu führen, dass sie sich konsequenter an die Behandlung halten.

Hintergrund

Epidemiologie und gesundheitliche Beeinträchtigung

Sowohl die Verbreitung als auch das Neuauftreten von Typ-2-Diabetes nehmen weltweit zu, insbesondere in den Entwicklungs- und Schwellenländern, was mit dem wachsenden Anteil Übergewichtiger und der Verwestlichung des Lebensstil in Zusammenhang steht. Die daraus resultierende wirtschaftliche Belastung des jeweiligen Gesundheitswesens schießt aufgrund der Kosten für die Behandlung und die Diabetes-Komplikationen in astronomische Höhen. Typ-2-Diabetes ist nach wie vor eine Hauptursache kardiovaskulärer Erkrankungen, von Blindheit, terminalem Nierenversagen, Amputationen und Krankenhausaufenthalten. Außerdem erhöht sie das Risiko für Krebs, schwere psychische Erkrankungen, aktivierte degenerative Gelenkerkrankungen und sonstige Gesundheitsschäden, die zu Behinderungen oder zum Tod führen. Es liegt auf der Hand, dass hier wirksame Strategien gebraucht werden.

Der Zusammenhang zwischen Glykämiekontrolle und Behandlungsergebnissen („Outcome“)

Es ist gut belegt, dass ein Zusammenhang zwischen der Gefahr mikro- und makrovaskulärer Komplikationen und dem Blutzuckerspiegel in Form des HbA_{1c} besteht. Die Blutzuckerkontrolle ist nach wie vor ein Behandlungsschwerpunkt [29]. Prospektive randomisierte Versuche belegen eine Verminderung der mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die blutzuckersenkend behandelt wurden. Bei der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [30, 31] wurden die Patienten mit frischer Typ-2-Diabetes-Diagnose randomisiert nach zwei Verfahren behandelt. In der Standardgruppe bildete die Änderung der Lebensweise den Kernbereich und Arzneimittel wurden nur eingesetzt, wenn eine ausgeprägte Hyperglykämie auftrat. Die Patienten in der Gruppe mit der intensiveren Behandlung wurden randomisiert mit einem Sulfonylharnstoff oder

mit Insulin behandelt, wobei einer Subgruppe übergewichtiger Patienten ebenfalls auch randomisiert Metformin gegeben wurde. In der Gruppe mit der intensiven Behandlungsstrategie wurde ein um 0,9 % niedrigerer HbA_{1c} erreicht als in der konventionell behandelten Gruppe (7,0 % statt 7,9 % beziehungsweise 53 statt 63 mmol/mol). Im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Einstellung des Blutzuckerspiegels sank bei der intensiven Behandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie). Der Rückgang der Herzinfarktquote bei dieser Gruppe war nicht statistisch signifikant [30]. Hingegen traten bei erheblich weniger mit Metformin behandelten Patienten Herzinfarkte und eine geringere auf den Diabetes bezogene oder allgemeine Mortalität auf [32], obwohl der durchschnittliche HbA_{1c} nur um 0,6 % unter dem der konventionell behandelten Gruppe lag. Die 10-jährige UKPDS-Anschlussstudie zeigte, dass sich der Vorteil aus der Zugehörigkeit zur intensiver behandelten Gruppe über ein Jahrzehnt hinweg mindestens hielt. Es ergaben sich statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Endpunkte von Herzgefäßerkrankungen (CVD) und der Gesamtmortalität der anfänglich mit Sulfonylharnstoff oder Insulin Behandelten und der CVD-Nutzen von Metformin blieb trotz der Tatsache bestehen [33], dass sich die HbA_{1c}-Spiegel der beiden Gruppen kurz nach Beendigung der randomisierten Testkomponente einander annäherten.

Im Jahr 2008 berichteten drei kurzfristige Studien (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] [34], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation [ADVANCE] [35] und Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT] [36]) über die Auswirkungen zweier Niveaus der Glykämiekontrolle auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Personen mittleren und höheren Alters mit fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes und hoher kardiovaskulärer Belastung. ACCORD und VADT strebten mithilfe komplexer Kombinationen aus oralen Wirkstoffen und Insulin einen HbA_{1c} < 6,0 % (< 42 mmol/mol) an. ADVANCE strebte mithilfe eines weniger intensiven Ansatzes mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid einen HbA_{1c} ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol) an. Keiner der Studien belegte eine statistisch signifikante Senkung der kombinierten primären kardiovaskulären Endpunkte. Bei ACCORD wurde sogar ein Anstieg der Gesamtmortalität um 22 % bei der intensiven Therapie beobachtet, vor allem aufgrund gesteigerter kardiovaskulärer Mortalität. Es gibt noch keine fassbare Erklärung für dieses Ergebnis, obwohl die Hypoglykämiequote bei der Intensivbehandlung dreimal so hoch war wie bei der Standardbehandlung. Nach wie vor ist jedoch unklar, ob die Hypoglykämie für die schlechteren Ergebnisse verantwortlich war, oder ob andere Faktoren dazu beigetragen haben, beispielsweise eine stärkere Gewichtszunahme oder einfach die größere Komplexität der Behandlung. Es gab bei diesen Studien Hinweise darauf, dass Patienten ohne offenkundige kardiovaskuläre Erkrankungen, mit kürzerer Erkrankungsdauer und geringerem Basis-HbA_{1c} von den intensiveren Strategien

profitierten. Die Studien belegten außerdem bescheidene Verbesserungen bei einigen mikrovaskulären Endpunkten. Und schließlich deutete eine Meta-Analyse der kardiovaskulären Ergebnisse dieser Studien an, dass eine HbA_{1c}-Senkung um jeweils circa 1 % möglicherweise mit einer Senkung des Risikos eines nicht-tödlichen Herzinfarkts um 15 % einhergeht, allerdings ohne Vorteile in Bezug auf Gehirnschlag oder die allgemeine Mortalität [36].

Überblick über die Pathogenese von Typ-2-Diabetes

Ein Anstieg des Blutzuckerspiegels resultiert immer daraus, dass der Glucose-Zufluss größer ist als der Glucose-Abfluss aus dem Plasma. Im nüchternen Zustand hängt die Hyperglykämie unmittelbar mit einer erhöhten Glucoseproduktion der Leber zusammen. Nach der Nahrungsaufnahme ergeben sich weitere Glucose-Anstiege aufgrund einer Kombination ungenügender Hemmung der Glucose-Ausschüttung und gestörter insulinbedingter Stimulation der Glucose-Aufnahme in Zielgeweben, vor allem in der Skelettmuskulatur. Sobald die tubuläre Glucose-Transportfähigkeit der Nieren überschritten ist, wird durch die Glukosurie eine weitere Hyperglykämie zwar gedämpft, aber nicht verhindert.

Eine anormale Funktion der Inselzellen ist ein entscheidendes und notwendiges Merkmal des Typ-2-Diabetes. Im Frühstadium der Erkrankung ist die Insulinproduktion zwar absolut gesehen normal oder erhöht, aber im Verhältnis zur üblicherweise verminderten Insulinansprache unverhältnismäßig hoch. Allerdings ist die Insulinsekretionskinetik, beispielsweise die Fähigkeit der β -Zellen, anhand eines erhöhten Blutzuckerspiegels angemessene Mengen des Hormons zeitgerecht freizusetzen, schwer beeinträchtigt. Diese funktionale Insuffizienz der Inselzellen ist die hauptsächliche quantitative Determinante der Hyperglykämie [37] und verläuft progressiv. Darüber hinaus produzieren bei Typ-2-Diabetes die α -Zellen der Bauchspeicheldrüse zu viel Glucagon, was die Glucoseproduktion in der Leber zusätzlich anregt [38]. Wichtig ist, dass die Fehlfunktion der Inselzellen nicht unbedingt irreversibel ist. Maßnahmen zur Erhöhung des Insulins entlasten die Insulin ausschüttenden β -Zellen, und alle Maßnahmen, die den Blutzuckerspiegel verbessern – von der Drosselung der Energiezufuhr bis hin zur (was am frappierendsten ist) operativen Magenverkleinerung – können der Fehlfunktion der β -Zellen zu einem gewissen Grad abhelfen [39]. In der jüngeren Vergangenheit erkannte Anomalien im Inkretinsystem (bestehend aus den Darmhormonen Glucagon-like Peptid 1 [GLP 1] und Glucoseabhängigen Insulinotropen Peptid [GIP]) konnten zwar auch bei Typ-2-Diabetes gefunden werden, es ist aber noch unklar, ob sie primäre oder sekundäre Schäden darstellen [40]. Bei den meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes, vor allem bei Übergewichtigen, ist die Insulinresistenz in Zielgeweben (Leber, Muskulatur, Fettgewebe,

Myokard) ein hervorstechendes Merkmal. Daraus resultieren Überproduktion und Unternutzung von Glucose. Überdies begünstigt eine erhöhte Abgabe von Fettsäuren an die Leber und deren Oxidation, was zur erhöhten Gluconeogenese beiträgt, während der absolute Lipid-Überschuss eine Fettleber (Steatosis hepatis) fördert [41].

Wirkstoffe gegen Hyperglykämie richten sich entweder auf eine oder mehrere der pathophysiologischen Störungen des Typ-2-Diabetes oder sie verändern physiologische Prozesse im Zusammenhang mit dem Appetit und/oder der Aufnahme oder Ausscheidung der Nahrung. Letztlich ist Typ-2-Diabetes eine sowohl hinsichtlich der Pathogenese als auch hinsichtlich der klinischen Manifestation heterogene Krankheit – dies gilt es zu beachten, wenn man die optimale therapeutische Strategie für individuelle Patienten bestimmen will.

Behandlung der Hyperglykämie

Glykämische Ziele

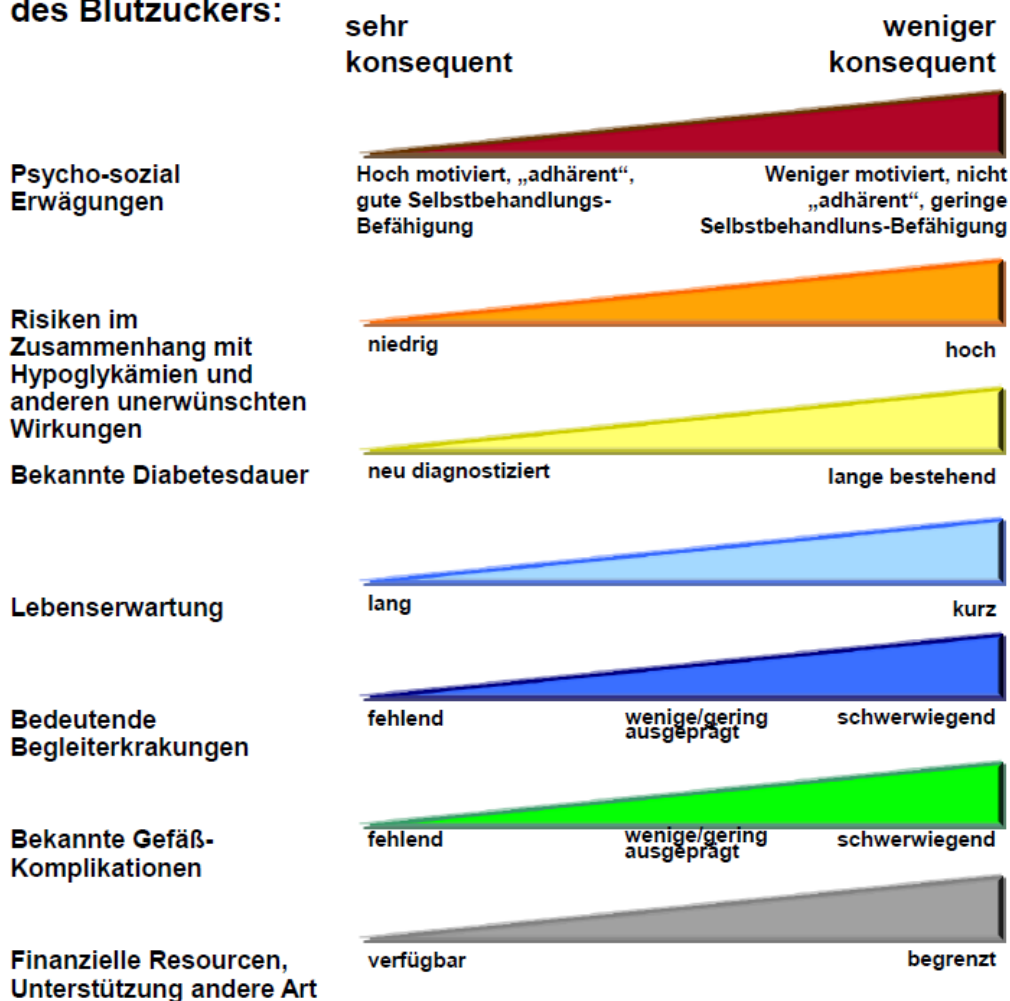
Die „Standards of Medical Care in Diabetes“ der ADA empfehlen, bei den meisten Patienten den HbA_{1c} auf < 7,0 % (< 53 mmol/mol) zu senken, um das Auftreten mikrovaskulärer Krankheiten zu vermindern [42]. Dies lässt sich durch einen durchschnittlichen Plasma-Glucosespiegel von circa 8,3-8,9 mmol/l (ca. 150-160 mg/dl) erreichen. Im Idealfall sollte der Nüchternblutzucker bei < 7,2 mmol/l (< 130 mg/dl) und der Blutzucker nach dem Essen (postprandial) bei < 10 mmol/l (< 180 mg/dl) gehalten werden. Bei ausgewählten Patienten (mit kurzer Krankheitsdauer, langer Lebenserwartung und ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen) kann man strengere HbA_{1c}-Ziele ins Auge fassen, falls sich dies ohne signifikante Hypoglykämie oder andere Nebenwirkungen der Behandlung erzielen lässt [20, 43]. Im Gegenzug sind weniger strenge HbA_{1c}-Ziele – etwa 7,5-8,0 % (58-64 mmol/mol) oder sogar leicht über diesen liegende Werte bei Patienten mit einer schweren Hypoglykämie-Vorgeschichte, begrenzter Lebenserwartung, fortgeschrittenen Komplikationen, umfangreicher Komorbidität und bei solchen Patienten angebracht, bei denen der Zielwert schwer zu erreichen ist, obwohl sie intensiv zur Selbstbefähigung angeleitet wurden, obwohl sie wiederholt beraten wurden und obwohl wirksame Gaben mehrerer glucosesenkender Mittel einschließlich Insulin erfolgt sind [20, 44].

Zusammenfassend ergibt sich aus den erwähnten kardiovaskulären Studien zum Typ-2-Diabetes die Vermutung, dass nicht jeder von der aggressiven Einstellung des Glucosespiegels profitiert. Daraus folgt, dass es wichtig ist, die Behandlungsziele *individuell* zu gestalten [5, 34-36]. Die Elemente, nach denen sich der Kliniker bei der Wahl eines HbA_{1c}-Ziels für einen bestimmten Patienten richten

kann, werden in Abbildung 1 gezeigt. Wie bereits erwähnt, sollten dabei auch die Wünsche und Werte des Patienten berücksichtigt werden, weil für die Erreichung jedes Grades der Glucosekontrolle die aktive Beteiligung und das Engagement des Patienten notwendig sind [19, 23, 45, 46]. Tatsächlich kann jedes Ziel eine Vereinbarung zwischen Arzt und Patient darstellen. Ein wichtiges Konzept, das damit in Zusammenhang steht, ist die Tatsache, dass die Leichtigkeit, mit der intensivere Ziele erreicht werden, die Behandlungsentscheidungen beeinflusst. Niedrigere Ziele sind logischerweise attraktiver, wenn sie mit weniger komplexen Diäten und ohne Nebenwirkungen oder mit minimalen Nebenwirkungen erreicht werden können. Und dass der Anteil der Diabetespatienten, die einen HbA_{1c} von < 7,0 % (< 53 mmol/mol) erreichen, als Qualitätsindikator verwendet wird – was manche Gesundheitsorganisationen propagieren –, passt nicht zur Betonung der Individualisierung der Behandlungsziele.

Abbildung 1

Strategie zur Kontrolle des Blutzuckers:



Legende zu Abbildung 1:

Darstellung der Bestandteile der Entscheidungsfindung zur Bestimmung angemessener Maßnahmen zur Erreichung glykämischer Ziele. Größere Bedenken hinsichtlich eines bestimmten Bereichs werden durch die wachsende Höhe der Rampe dargestellt. Das heißt, Eigenschaften/Charakteristika auf der linken Seite rechtfertigen straffere Bemühungen zur Senkung des HbA_{1c}, während die rechte Seite mit weniger straffen Bemühungen vereinbar ist. Solche Entscheidungen sollten nach Möglichkeit gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden und sie sollten seine Vorlieben, Bedürfnisse und Werte widerspiegeln. Diese „Skala“ ist nicht zur strengen Anwendung gedacht, sondern sollte als breit angelegtes Konstrukt angewendet werden, das klinische Entscheidungen unterstützt. Mit Genehmigung von Ismail-Beigi et al. übernommen [20].

Therapiemöglichkeiten

Veränderungen der Lebensweise, welche die körperliche Aktivität und die Nahrungsaufnahme des Patienten beeinflussen sollen, sind entscheidende Bestandteile des Managements von Typ-2-Diabetes [47, 48]. Alle Patienten sollten eine standardisierte Diabetes-Schulung bekommen (einzeln oder in der Gruppe, vorzugsweise anhand eines anerkannten Curriculums), wobei der Schwerpunkt auf der gesunden Ernährung und der erhöhten körperlichen Aktivität liegt. Die Aufforderung zu einer therapeutischen Änderung der Lebensweise zum Zeitpunkt der Diagnose ist zwar wichtig, aber in das Behandlungsprogramm sollte auch eine regelmäßige Beratung im weiteren Verlauf einbezogen werden.

Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10 %) trägt spürbar zur besseren Glucosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine Gewichtsabnahme aufzustellen oder zumindest das Gewicht zu halten.

Ernährungsempfehlungen müssen persönlich zugeschnitten sein [49]. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, gesunde Nahrungsmittel zu essen, die mit den bevölkerungsweiten Ernährungsempfehlungen sowie mit den persönlichen Vorlieben und der Kultur in Einklang stehen. Der Schwerpunkt sollte auf ballaststoffreichen Lebensmitteln (zum Beispiel Gemüse, Obst, Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte), fettarmen Produkten und frischem Fisch liegen. Kalorienreiche Nahrungsmittel, unter anderem solche mit vielen gesättigten Fettsäuren, süße Nachspeisen und Naschereien sollten seltener und in geringeren Mengen gegessen werden [50-52]. Patienten, die irgendwann abnehmen und ihr Gewicht halten, tun dies gewöhnlich nach zahlreichen

Zyklen der Gewichtsabnahme und des Rückfalls. Die gesundheitlichen Betreuer sollten beharrlich bleiben, ohne negativ zu urteilen, und sie sollten die therapeutischen Änderungen der Lebensweise bei Bedarf häufig überprüfen und erneut dazu ermuntern.

Die körperliche Aktivität sollte so stark wie möglich gefördert werden, im Idealfall sind 150 Minuten/Woche mäßiger Aktivität einschließlich Aerobic, Krafttraining und Beweglichkeitstraining anzustreben [53]. Bei älteren Personen oder Personen mit eingeschränkter Bewegungsfähigkeit ist jede Steigerung der Aktivität von Vorteil, die vom kardiovaskulären Standpunkt vertretbar ist. Hochmotivierten Patienten, bei denen der HbA_{1c} bereits im Zielbereich liegt (zum Beispiel < 7,5 % [< 58 mmol/mol]) kann man bei der Diagnose anbieten, dass sie sich 3-6 Monate mit der Änderung ihrer Lebensweise befassen, bevor sie eine medikamentöse Behandlung (normalerweise mit Metformin) beginnen. Bei Patienten mit mäßiger Hyperglykämie oder bei denen vorherzusehen ist, dass Änderungen der Lebensweise erfolglos sein dürften, sollte sofort nach der Diagnose mit einem Blutzucker-senkenden Wirkstoff (gewöhnlich ebenfalls Metformin) begonnen werden. Dies kann später abgewandelt oder möglicherweise auch eingestellt werden, wenn die Änderungen der Lebensweise erfolgreich sind.

Orale Wirkstoffe und injizierbare Wirkstoffe außer Insulin Die wichtigsten Eigenschaften anti-hyperglykämischer Wirkstoffe, die bei der Arzneimittelauswahl für einzelne Patienten eine Rolle spielen, sind in dem Textkasten „Eigenschaften derzeit erhältlicher Glucose-senkender Wirkstoffe, an denen sich die Behandlungsentscheidung bei einzelnen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus orientieren kann“ am Ende der Publikation zusammengefasst. Die Ziele der Glykämiekontrolle bestehen letztlich darin, akute osmotische Glykämiesymptome zu vermeiden, eine Instabilität des Blutzuckerspiegels im zeitlichen Verlauf zu vermeiden und die Entstehung diabetischer Komplikationen zu verhindern beziehungsweise zu verzögern, ohne dadurch die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Die Informationen darüber, ob bestimmte Wirkstoffe dazu in der Lage sind, sind unvollständig. Eine Antwort auf diese Frage erfordert langfristige klinische Studien im großen Maßstab – die bei den meisten Medikamenten nicht vorliegen. Die Auswirkungen auf Surrogatparameter zur Glykämiekontrolle (zum Beispiel HbA_{1c}) spiegeln im Allgemeinen Änderungen der Wahrscheinlichkeit wider, dass sich mikrovaskuläre Erkrankungen entwickeln, aber nicht unbedingt im Hinblick auf makrovaskuläre Komplikationen. Aus der Sicht des Patienten kann insbesondere die Stabilität der Stoffwechselkontrolle im zeitlichen Verlauf ein weiteres konkretes Ziel sein.

Das Biguanid Metformin ist nach wie vor das am verbreitetsten genutzte Mittel der ersten Wahl bei Typ-2-Diabetes. Sein Wirkmechanismus besteht vor allem in der Senkung der Glucoseproduktion

durch die Leber [54, 55]. Es gilt grundsätzlich als gewichtsneutral bei chronischer Gabe und erhöht nicht das Risiko von Hypoglykämien. Metformin kann anfänglich gastrointestinale Nebenwirkungen mit sich bringen und man sollte sorgfältig darauf achten, dass es nicht bei Patienten angewendet wird, bei denen die Gefahr einer Laktatazidose besteht (beispielsweise bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Alkoholismus), einer seltenen Behandlungs komplikation. Wie bereits bemerkt, kann dieses Medikament positive kardiovaskuläre Auswirkungen haben, aber die Daten aus klinischen Studien sind nicht belastbar.

Die älteste orale Wirkstoffklasse sind Sulfonylharnstoffe, welche die Insulinsekretion fördern. Diese Arzneimittel regen die Freisetzung von Insulin an, indem sie den ATP-sensitiven Kaliumkanal der β -Zellen schließen [56]. Sie kontrollieren zwar wirksam den Glucosespiegel, ihre Anwendung ist allerdings mit leichter Gewichtszunahme und einem Hypoglykämie-Risiko verbunden. Zudem haben Studien eine sekundäre Versagens-Quote ergeben, die höher liegen kann als bei anderen Medikamenten und die einer Verschärfung der Inselzellen-Fehlfunktion zugeschrieben wird [57]. Sekretagogue Mittel mit kürzerer Wirkung – die Glinide (oder Meglitinide) – regen die Insulinfreisetzung zwar über ähnliche Mechanismen an, bringen aber womöglich weniger Hypoglykämien mit sich [58]. Allerdings müssen sie häufiger gegeben werden.

Thiazolidindione (TZDs) sind γ -Aktivatoren der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren [59], welche die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur erhöhen und die Glucoseproduktion in der Leber vermindern [54, 55]. Sie erhöhen nicht das Risiko einer Hypoglykämie und könnten eine dauerhaftere Wirksamkeit aufweisen als Sulfonylharnstoffe und Metformin [57]. Pioglitazon wies als sekundäres Ergebnis eines großen klinischen Versuchs an Patienten mit offenkundiger makrovaskulärer Erkrankung leicht positive Wirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse auf [60]. Ein weiterer Wirkstoff aus dieser Klasse namens Rosiglitazon ist aufgrund von Bedenken wegen eines erhöhten Herzinfarkt-Risikos nicht mehr allgemein erhältlich [61]. Pioglitazon wurde kürzlich mit einem möglicherweise erhöhten Risiko von Blasenkrebs in Verbindung gebracht [62]. Zu den bekannten Nebenwirkungen von TZDs gehören Gewichtszunahme, Flüssigkeitseinlagerungen, die bei prädisponierten Personen zu Ödemen und/oder Herzversagen führen können, und eine erhöhte Gefahr von Knochenbrüchen [57, 60].

In der jüngeren Vergangenheit wurden Arzneimittel eingeführt, die sich aus dem Inkretinsystem ableiten [63]. Injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkungen des endogenen GLP-1 nach und regen dadurch glucoseabhängig die Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse an. Dadurch wird die Glucagonsekretion des Pankreas supprimiert, die Darmentleerung verlangsamt und der Appetit gedämpft. Ihr Hauptvorteil ist die Gewichtsabnahme, die zwar bei den meisten Patienten mäßig ist, aber bei anderen beträchtlich sein kann. Einschränkende Nebenwirkungen, die vor allem

im anfänglichen Verlauf der Behandlung auftreten, sind Übelkeit und Erbrechen. Bedenken wegen eines Pankreatitis-Risikos sind noch ungeklärt. Orale Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) erhöhen die zirkulierende Konzentration von aktivem GLP-1 und GIP [64]. Ihre Hauptwirkung ist offenbar die Regulierung der Insulin- und Glucagon-Ausschüttung und sie sind gewichtsneutral. Normalerweise verursacht keine der Inkretinbasierten-Klassen an sich Hypoglykämien.

Zwei Wirkstoffe, die in den USA und in Europa nicht so häufig eingesetzt werden, sind α -Glucosidase-Inhibitoren (AGIs), welche die Absorption von Kohlenhydraten im Verdauungssystem verzögern [65], und Colesevelam, ein Gallensäurebinder, dessen Mechanismus der Glucosesenkung noch nicht aufgeklärt ist und dessen hauptsächlichster zusätzlicher Nutzen die Senkung von LDL-Cholesterin ist [66]. Beide wirken auf das Gastrointestinalesystem, AGIs in Form von Flatulenz und Meteorismus und Colesevelam in Form von Verstopfung. Der Dopaminagonist Bromocriptin ist nur in den USA als zuckersenkendes Mittel erhältlich [67]. Sein Wirkmechanismus und seine genaue Rolle sind unklar. Der Amylinagonist Pramlintid ist normalerweise Patienten vorbehalten, die intensiv mit Insulin behandelt werden, gewöhnlich wegen Typ-1-Diabetes mellitus. Es senkt die postprandialen Glucose-Ausschläge, indem es die Glucagon-Ausschüttung hemmt und die Entleerung des Magens bremst [68].

Die glucosesenkende Wirksamkeit von pharmakologischen Wirkstoffen außer Insulin gilt als hoch bei Metformin, Sulfonylharnstoffen, TZDs und GLP-1-Agonisten (erwartete HbA_{1c}-Senkung circa 1,0-1,5%) [1, 69, 70] und generell als niedriger bei Gliniden, DPP-4-Inhibitoren, AGIs, Colesevelam und Bromocriptin (circa 0,5-1,0 %). Allerdings wurden die älteren klinischen Studien normalerweise mit Testpatienten durchgeführt, die einen höheren „Baseline“-HbA_{1c} hatten, der an sich schon unabhängig vom Behandlungstyp zu größeren behandlungsbedingten Glykämiesenkungen führt. In direkten Vergleichsstudien sind die Unterschiede in der Wirkung auf die Glucosekontrolle klein. Deshalb richtet sich die Wahl des Mittels häufig nach wirkstoff- und patientenspezifischen Eigenschaften wie etwa der Häufigkeit der Gabe, den Nebenwirkungsprofilen, Kosten und anderen Nutzeffekten.

Insulin Aufgrund der progressiven Dysfunktion der Betazellen, von welcher das Fortschreiten eines Typ-2-Diabetes geprägt ist, ist häufig ab einem bestimmten Stadium eine Insulin-Therapie notwendig [71]. Wichtig ist dabei, dass bei den meisten Patienten selbst in Spätphasen der Krankheit noch eine gewisse endogene Insulinsekretion vorhanden ist. Dementsprechend sind die komplexeren und intensiveren Strategien des Typ-1-Diabetes normalerweise nicht nötig [72].

Im Idealfall ist das Prinzip der Insulin-Anwendung die Bildung eines möglichst normalen glykämischen Profils ohne inakzeptable Gewichtszunahme oder Hypoglykämie [73]. Als Anfangstherapie erfolgt normalerweise, außer wenn der Patient ausgeprägt hyperglykämisch ist oder ausgeprägte Symptome aufweist, eine Gabe von Basal-Insulin zusätzlich zu oralen Antidiabetika [74]. Basal-Insulin sorgt für eine relativ gleichmäßige Insulinversorgung im Laufe des Tages und der Nacht und kontrolliert den Blutzuckerspiegel vor allem dadurch, dass es die Glucoseproduktion in der Leber zwischen den Mahlzeiten und während des Schlafes hemmt. Dafür können Präparate mit mittlerer Wirkzeit (Neutrales Protamin Hagedorn-[NPH]Insulin) oder mit langer Wirkzeit (Insulin glargin [A21Gly,B31Arg,B32Arg Humaninsulin] oder Insulin detemir [B29Lys(ϵ -tetradecanoyl),desB30 Humaninsulin]) verwendet werden. Die beiden Letzteren führen zu einer etwas geringeren nächtlichen Hypoglykämie (Insulin glargin, Insulin detemir) als NPH-Insulin und möglicherweise etwas weniger Gewichtszunahme (Insulin detemir), sind aber teurer [75, 76]. Dazu ist anzumerken, dass die Dosierung dieser Insulinanaloga unterschiedlich sein kann. Die meisten Vergleichstests zeigen einen höheren durchschnittlichen Bedarf bei Insulin detemir [77].

Zwar führt die Gabe von Basal-Insulin bei der Mehrheit der Typ-2-Diabetes-Patienten, die eine Insulintherapie benötigen, zum Behandlungserfolg, aber aufgrund ihrer progressiv rückläufigen Fähigkeit zur Insulinproduktion benötigen sie irgendwann eine prandiale Insulintherapie mit kürzer wirkenden Insulinen. Dies erfolgt normalerweise durch schnelle Analoginsuline wie Insulin lispro (B28Lys,B29Pro Humaninsulin), Insulin aspart (B28Asp Humaninsulin) oder Insulin glulisin (B3Lys,B29Glu Humaninsulin), die kurz vor der Mahlzeit gegeben werden können. Sie bieten eine bessere postprandiale Glucosekontrolle als kostengünstigeres normales Humaninsulin, das aufgrund seines pharmokinetischen Profils in dieser Situation weniger attraktiv ist.

Im Idealfall sollte die Insulinbehandlung speziell auf den individuellen Patienten zugeschnitten sein, sodass sie der Insulinversorgung aufgrund seiner Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten sowie den vorherrschenden Glucoseprofilen entspricht, die durch Selbstkontrolle ermittelt werden. Die voraussichtliche glucosesenkende Wirkung sollte im Rahmen der individuellen Behandlungsziele gegen den Behandlungsaufwand abgewogen werden (Abbildung 1).

Dafür ist es unentbehrlich, dass der Patient bezüglich der Glucosemessung, der Methode der Insulininjektion, der Lagerung von Insulin und der Erkennung/Behandlung von Unterzucker sowie bezüglich „Krankheitstagen“ richtig geschult wird. Wo zertifizierte Diabetes-Berater zur Verfügung stehen, können sie von unschätzbarem Wert sein, indem sie den Patienten in diesem Prozess anleiten.

KEY POINTS

- Glykämische Ziele und Blutzucker-senkende Therapie müssen individualisiert werden.
- Gesunde Ernährung, körperlichen Aktivität & Schulung: Basis jeglicher Therapie des T2DM
- Wenn nicht kontraindiziert, Metformin = optimale Erstlinien-Medikamenten.
- Nach Metformin sind die Daten begrenzt. Kombinations-Therapie mit 1-2 anderen oralen/injizierbaren Substanzen ist vernünftig; Nebenwirkungen minimieren.
- Schließlich werden viele Patienten zur Erreichung der Glykämie-Kontrolle eine Insulintherapie benötigen, ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika.
- Alle Entscheidungen sollten gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden (Fokus auf Wünschen, Bedürfnissen und Wertvorstellungen).
- Umfassende Reduktion des Risikos für kardio-vaskuläre Erkrankungen – ein wesentlicher Fokus der Behandlung.

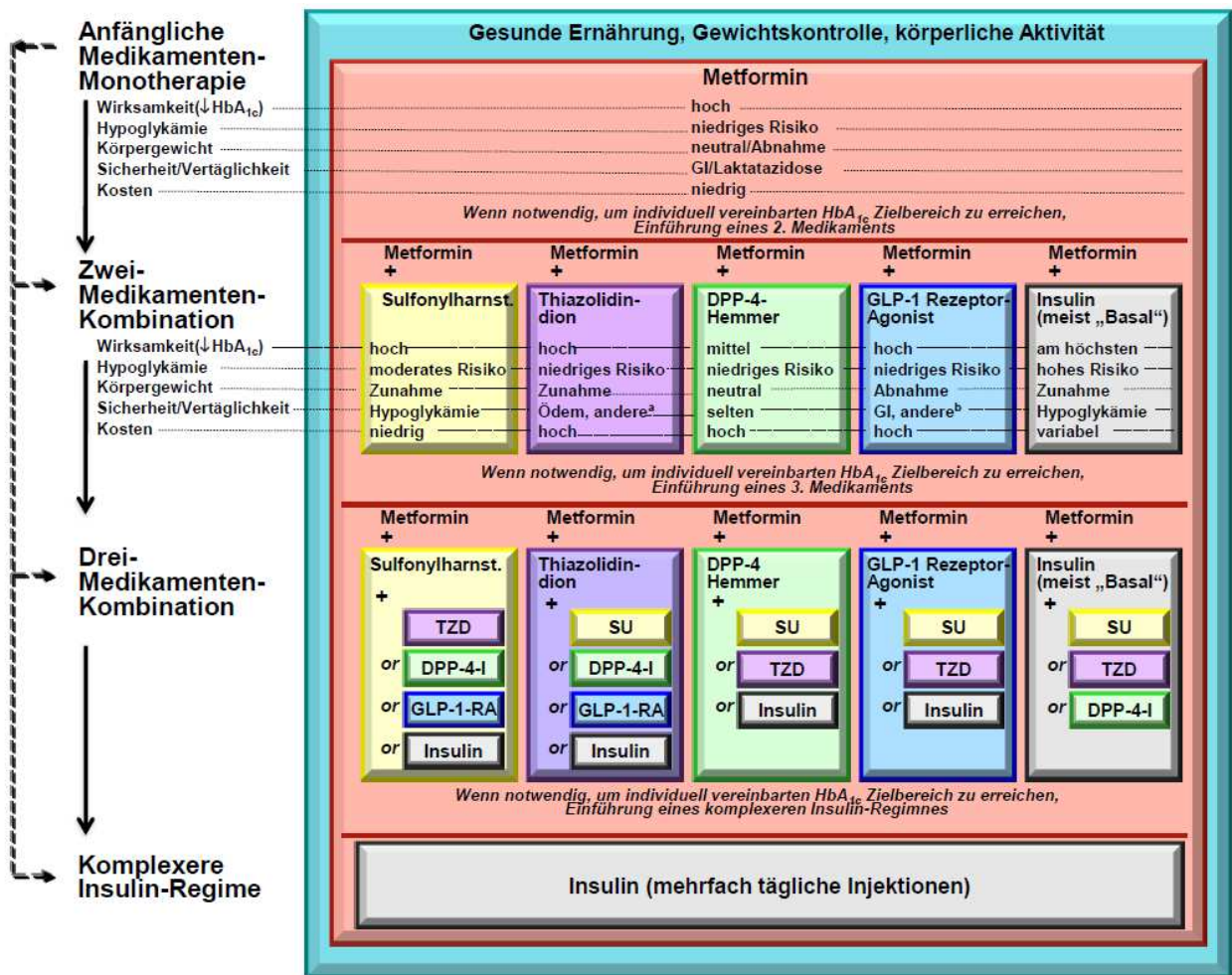
Strategien der Umsetzung

Anfängliche medikamentöse Therapie Es ist allgemein anerkannt, dass Metformin – wenn es nicht kontraindiziert ist und wenn es vertragen wird – das bevorzugte und kostengünstigste Mittel zur Erstbehandlung ist [42] (Abbildung 2). Sie wird ab der Diagnose oder kurz danach begonnen, vor allem bei Patienten, bei denen Eingriffe in die Lebensweise allein nicht die HbA_{1c}-Ziele erreicht haben oder sie wahrscheinlich nicht erreichen werden. Wegen der häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden und eine schrittweise Dosisfindung stattfinden. Bei Patienten mit hohem Baseline-HbA_{1c} (zum Beispiel $\geq 9,0\%$ [≥ 75 mmol/mol]) ist die Wahrscheinlichkeit, dass mit einer Monotherapie annähernd normale Zielwerte erreicht werden, gering. Deshalb kann es unter solchen Umständen gerechtfertigt sein, direkt mit einer Kombination zweier Nicht-Insulin-Wirkstoffe anzufangen [78]. Wenn sich ein Patient mit signifikanten hyperglykämischen Symptomen und/oder dramatisch erhöhtem Plasma-Glucosespiegel (zum Beispiel $> 16,7$ - $19,4$ mmol/l [> 300 - 350 mg/dl]) oder HbA_{1c} (zum Beispiel $\geq 10,0$ - $12,0\%$ [86 - 108 mmol/mol]) vorstellt, sollte die Insulinbehandlung von Anfang an ernsthaft in Betracht gezogen werden. Verpflichtend ist eine solche Behandlung, wenn katabolische Merkmale vorliegen, und natürlich auch, wenn eine Ketonurie vorliegt. Letztere spiegelt einen tiefgreifenden Insulinmangel wider. Ein wichtiger Punkt: Außer wenn Indizien für Typ-1-Diabetes vorliegen, kann womöglich das Insulin ganz oder teilweise ausgeschlichen werden und man kann zu anderen anti-

hyperglykämischen Wirkstoffen – eventuell zu einer Kombination – übergehen, sobald die Symptome gelindert sind, die Glukotoxizität beseitigt und das Stoffwechselgleichgewicht stabilisiert ist.

Wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann, könnte man einen anderen oralen Wirkstoff wählen, zum Beispiel Sulfonylharnstoff/Glinid, Pioglitazon oder einen DPP-4-Inhibitor. In gelegentlichen Fällen, in denen die Gewichtsabnahme als wesentlicher Aspekt der Behandlung zu sehen ist, kann die anfängliche Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten sinnvoll sein. Falls verfügbar, kann man bei ausgewählten Patienten auch weniger gängige Arzneimittel (AGIs, Colesevelam, Bromocriptin) in Betracht ziehen, allerdings sind sie wegen ihrer begrenzten glykämischen Wirkung und ihrer Nebenwirkungen weniger attraktive Kandidaten. Spezifische Vorlieben, Eigenschaften und Anfälligkeiten des Patienten für Nebenwirkungen, die mögliche Gewichtszunahme und die mögliche Hypoglykämie sollten bei der Auswahl der Medikamente eine große Rolle spielen [20, 21].

Abbildung 2



Legende zu Abbildung 2:

Anti-hyperglykämische Therapie bei Typ-2-Diabetes: allgemeine Empfehlungen. Potenzielle Konsequenzen von anti-hyperglykämischen Therapien von oben nach unten. Bei den meisten Patienten beginne man mit Änderungen der Lebensweise. Dann kommt bei der Diagnose oder kurz danach eine Metformin-Monotherapie hinzu (außer wenn ausdrückliche Kontraindikationen vorliegen). Wenn das HbA_{1c}-Ziel nicht nach circa 3 Monaten erreicht wird, ziehe man eine der fünf möglichen Therapiekombinationen mit Metformin in Betracht: einen Sulfonylharnstoff, TZD, einen DPP-4-Inhibitor, einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder ein einfaches Insulinregime (die Reihenfolge im Diagramm richtet sich nach der historischen Einführung und nach dem Weg der Verabreichung, sie soll keine spezifischen Vorlieben wiedergeben). Die Auswahl hängt von Charakteristika des Patienten und der Medikamente ab, wobei das oberste Ziel die Verbesserung

der Glykämiekontrolle bei möglichst wenig Nebenwirkungen ist. Die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten kann bei der Auswahl von Therapie-Optionen helfen. In der Abbildung sind Arzneimittel aufgeführt, die in den USA und/oder in Europa üblich sind. Anstelle von Sulfonylharnstoffen können auch schnellwirkende sekretagoge Mittel (Glinide) verwendet werden. Andere nicht aufgeführte Medikamente (α -Glucosidase-Inhibitoren, Colesevelam, Dopaminagonisten, Pramlintid) können bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden, falls sie erhältlich sind, allerdings ist ihre Wirkung mäßig und/oder die Nebenwirkungen schränken die Anwendung ein. Bei Patienten, die kein Metformin vertragen oder bei denen es kontraindiziert ist, wähle man das erste Mittel aus den anderen dargestellten Klassen und fahre entsprechend fort. In dieser Hinsicht fehlt es zwar im Allgemeinen an veröffentlichten klinischen Studien, aber es ist u. U. vernünftig, Kombinationen aus drei Medikamenten ohne Metformin in Betracht zu ziehen. Wahrscheinlich ist Insulin als Drittbehandlung wirksamer als die meisten anderen Wirkstoffe, vor allem wenn der HbA_{1c} sehr hoch ist (zum Beispiel $\geq 9,0\%$ [≥ 75 mmol/mol]). Die Therapie sollte eine ausreichende Dosierung von Basal-Insulin beinhalten, bevor man zu komplexeren Insulinstrategien (siehe Abbildung 3) übergeht. Der gestrichelte Pfeil im linken Bereich der Abbildung bezieht sich auf die Möglichkeit, bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie (zum Beispiel HbA_{1c} $\geq 10,0$ - $12,0\%$ [≥ 86 - 108 mmol/mol]) schneller/direkt von der Kombination zweier oraler Medikamente zu mehreren täglichen Insulindosen überzugehen.

^a Man ziehe in Betracht, bei Patienten mit sehr hohem HbA_{1c} (zum Beispiel $\geq 9\%$ [≥ 75 mmol/mol]) mit dieser Therapie-Stufe anzufangen.

^b Bei Patienten, die ihre Mahlzeiten unregelmäßig einnehmen oder die auf Sulfonylharnstoff eine späte postprandiale Hypoglykämie entwickeln, ziehe man schnell wirkende sekretagoge Mittel ohne Sulfonylharnstoff (Glinide/Meglitinide) in Betracht.

^c Siehe Textkasten am Ende dieser Publikation „Eigenschaften derzeit erhältlicher Glucose-senkender Mittel, an denen sich die Behandlungsentscheidungen bei einzelnen Patienten mit Typ-2-Diabetes orientieren kann“ für weitere potenzielle nachteilige Nebenwirkungen und Risiken unter „Nachteile“.

^d Normalerweise ein Basal-Insulin (NPH, Glargin, Detemir) in Kombination mit Nicht-Insulin-Wirkstoffen.

^e Manche Nicht-Insulin-Wirkstoffe können weiter zusammen mit Insulin gegeben werden (siehe Text). Genaueres zur Dosierung finden Sie in Abbildung 3. Ziehen Sie einen Beginn in dieser Therapie-Stufe in Betracht, wenn der Patient eine schwere Hyperglykämie aufweist ($\geq 16,7$ - $19,4$

mmol/l [≥ 300 - 350 mg/dl], $\text{HbA}_{1c} \geq 10,0$ - $12,0$ % [≥ 86 - 108 mmol/mol]), mit oder ohne katabolischen Symptomen (Gewichtsabnahme, Ketose und so weiter).

DPP-4-1, DPP-4-Inhibitor

Fx, Knochenfraktur

GI, gastrointestinal

GLP-1-RA, GLP-1-Rezeptoragonist

HF, Herzversagen (Heart Failure)

SU, Sulfonylharnstoff (SulfonylUrea)

Übergang zur Zweifach-Kombinationstherapie Abbildung 2 stellt mögliche Abfolgen einer sich steigenden glucosesenkenden Therapie über Metformin hinaus dar. Wenn die Monotherapie allein ein HbA_{1c} -Ziel nicht innerhalb von circa 3 Monaten erreicht, wäre der zweite Schritt die Hinzunahme eines zweiten oralen Wirkstoffs, eines GLP-1-Rezeptoragonisten oder von Basal-Insulin [5, 10]. Zu beachten ist, dass mit umso höherer Wahrscheinlichkeit Insulin nötig ist, je höher der HbA_{1c} ist. Im Durchschnitt geht ein zweiter Wirkstoff mit einer zusätzlichen HbA_{1c} -Senkung um circa 1 % (11 mmol/mol) einher [70,79]. Wenn keine klinisch nennenswerte Glykämiesenkung nachgewiesen wird [„non-responder“] und die tatsächliche Medikamenteneinnahme nachgewiesen wurde, sollte dieser Wirkstoff abgesetzt werden und durch einen Wirkstoff mit einem anderen Wirkmechanismus substituiert werden. Da es an langfristigen vergleichenden Studien zur Wirksamkeit eindeutig mangelt, kann keine einheitliche Empfehlung gegeben werden, welcher Wirkstoff am besten mit Metformin kombiniert werden sollte [80]. Deshalb sollte man die Vor- und Nachteile konkreter Medikamente für jeden Patienten betrachten (Textkasten „Eigenschaften derzeit erhältlicher Glucose senkender Wirkstoffe, an denen sich die Behandlungsentscheidung bei einzelnen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus orientieren kann“ am Ende der Publikation). Manche anti-hyperglykämischen Medikationen führen zu Gewichtszunahme. Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern. Eine Ausnahme könnten die TZDs sein [57], bei dieser Wirkstoffklasse geht die Gewichtszunahme mit verminderter Insulinresistenz einher. Es gibt zwar keine einheitlichen Belege dafür, dass sich das Ausmaß der bei manchen Therapien beobachteten Gewichtszunahme in einem erheblich erhöhten kardiovaskulären Risiko äußert, aber trotzdem erscheint es wichtig, durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung unnötige Gewichtszunahmen zu vermeiden. Auch sollte bei allen Medikationen die Gesamtverträglichkeit berücksichtigt werden. Bereits eine gelegentliche Hypoglykämie kann verheerend sein, wenn sie schwer ist, oder nur störend, wenn sie

milde ist [81]. Von manchen Patienten mögen gastrointestinale Nebenwirkungen toleriert werden, von anderen jedoch nicht. Wasseransammlungen können ein klinisches oder bloß ästhetisches Problem darstellen [82]. Das Knochenbruchrisiko kann bei Frauen nach der Menopause ein besonderes Problem sein [57].

Man muss anerkennen, dass in vielen Situationen die Kosten bei der Auswahl Glucose-senkender Mittel ein entscheidender Punkt sind. Wenn nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung stehen, muss man weniger teure Wirkstoffe nehmen. Trotzdem sollte man die Nebenwirkungen angemessen berücksichtigen und gegebenenfalls überwachen, was seinerseits Kosten mit sich bringt. Darüber hinaus senkt die Vorbeugung hinsichtlich Folgeschäden wahrscheinlich die langfristigen mit der Erkrankung verbundenen Kosten.

Übergang zur Dreifach-Kombinationstherapie Einige Studien haben gezeigt, dass es vorteilhaft ist, eine Zweifach-Kombination, die das glykämische Ziel nicht oder nicht mehr erreicht, um einen dritten Nicht-Insulin-Wirkstoff zu ergänzen [83-86]. Es überrascht allerdings nicht, dass die deutlichste therapeutische Antwort an diesem Punkt gewöhnlich auf Insulin erfolgt. Da Diabetes einen progressiven Verlust von Betazellen nach sich zieht, müssen manche Patienten – insbesondere solche, die schon lange erkrankt sind – irgendwann auf Insulin umgestellt werden und dies sollte bevorzugt erfolgen, wenn es der Grad der Hyperglykämie (zum Beispiel $\geq 8,5\%$) unwahrscheinlich macht, dass ein anderes Medikament einen ausreichenden Nutzen bringt [87]. Wenn eine dreifache Kombinationstherapie ohne Insulin versucht wird, sollte der Patient genau beobachtet werden und die Methode sollte sofort überdacht werden, wenn sie sich als erfolglos erweist. Konkret sollte man eine mehrmonatige unkontrollierte Hyperglykämie vermeiden. Beim Einsatz von Dreifach-Kombinationen liegt es auf der Hand, dass man möglichst Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen verwendet (siehe Abbildung 2). Bei erhöhter Anzahl von Arzneimitteln steigt die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln, die Kosten steigen und die Therapie-„Adhärenz“ durch den Patienten wird möglicherweise beeinträchtigt. Die Begründung, die Vorteile und die Nebenwirkungen jeder neuen Medikation sollten mit dem Patienten besprochen werden. Leider sind die klinischen Charakteristika

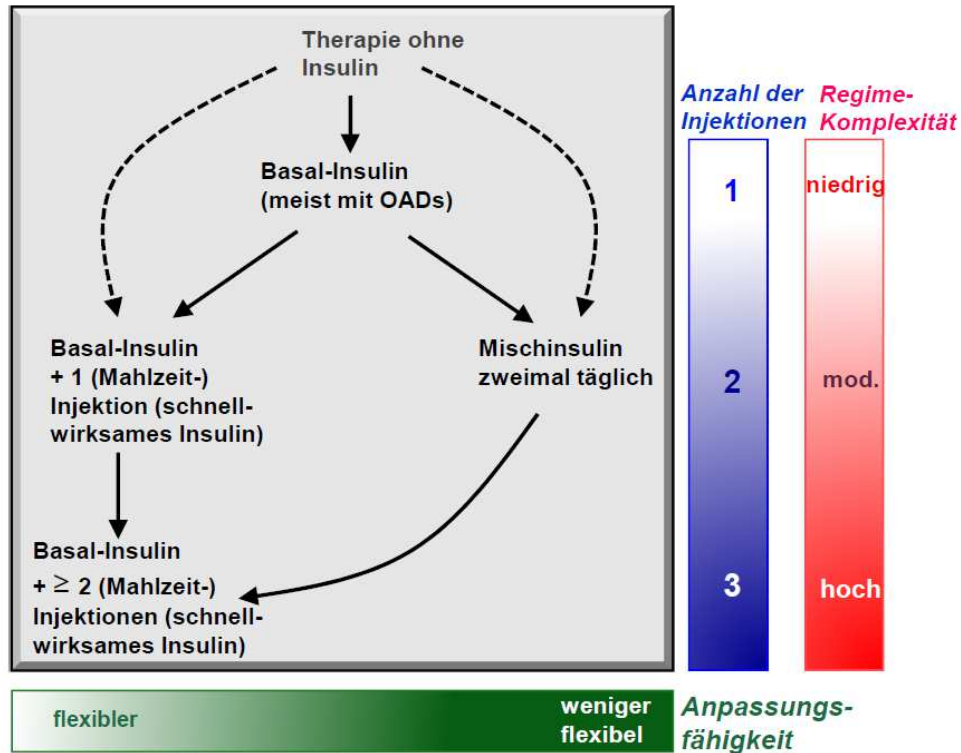
von Patienten, die mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit auf bestimmte Kombinationen ansprechen, nicht klar definiert.

Umstellung auf Insulin und Dosisfindung Die meisten Patienten wehren sich zwar dagegen, mit einer Injektionstherapie zu beginnen, aber wenn der Arzt überzeugt ist, dass eine solche Umstellung

wichtig ist, kann dieser Widerwille gewöhnlich durch Ermutigung, Information und Schulung überwunden werden. Normalerweise beginnt man mit niedrigen Insulindosierungen (zum Beispiel $0,1-0,2 \text{ IE kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$), aber bei Patienten mit schwererer Hyperglykämie sind größere Mengen ($0,3-0,4 \text{ IE kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$) durchaus vernünftig. Die angenehmste Strategie ist eine einmal tägliche Injektion mit Basal-Insulin, wobei der Zeitpunkt der Gabe vom Tagesablauf und vom allgemeinen Glucoseprofil des Patienten abhängt (Abbildung 3).

Ausführliche Anweisungen zur Insulindosierung würden zwar den Rahmen dieses Positionspapiers sprengen, aber die meisten Patienten können lernen, ihre Insulindosis anhand mehrerer Algorithmen nach oben anzupassen. Dabei wird normalerweise die Dosierung leicht erhöht, wenn die Hyperglykämie anhält [74, 76, 88]. Zum Beispiel ist es ein vernünftiger Ansatz, die Tagesdosis einmal oder zweimal wöchentlich um 1-2 Einheiten zu steigern (wenn die Dosierung bereits höher ist, auch in Schritten von 5-10 %), wenn der Nüchternzucker über dem vereinbarten Zielwert liegt [89]. Bei Annäherung an das Ziel sollten die Dosisanpassungen kleiner und seltener werden. Eine Anpassung nach unten ist ratsam, wenn Hypoglykämie auftritt. Wenn der Patient die Dosisfindung selbst durchführt, kann häufiger Kontakt (per Telefon oder E-Mail) mit dem behandelnden Arzt notwendig sein. Natürlich kann auch der Arzt die Dosisfindung für Basal-Insulin durchführen, aber dafür ist ein intensiverer Kontakt mit dem Patienten nötig als in der normalen klinischen Praxis möglich. In dieser Phase ist es natürlich von Vorteil, wenn der Patient täglich selbst seinen Blutzuckerspiegel misst. Wenn die Insulindosierung stabil eingestellt ist, sollte man die Häufigkeit der Kontrolle überdenken [90].

Abbildung 3



Legende zu Abbildung 3:

Abfolge der Insulinstrategien bei Typ-2-Diabetes. Normalerweise ist ausschließlich Basal-Insulin die optimale Anfangsbehandlung, je nach Schwere der Hyperglykämie mit einer Anfangsdosis von 0,1-0,2 IE/kg Körpergewicht. Normalerweise wird es zusammen mit einem oder zwei Nicht-Insulin-Wirkstoffen verordnet. Bei Patienten, die bereit sind, mehr als eine Injektion pro Tag vorzunehmen und die einen höheren HbA_{1c}-Spiegel haben ($\geq 9,0\%$ [≥ 75 mmol/mol]) kommen auch zweimal tägliche Gaben von Misch-Insulin oder eines Basal-Insulins zuzüglich einer Insulingabe zur Mahlzeit infrage (gestrichelte gebogene Pfeile). Wenn die Basal-Insulin-Dosis für einen Nüchternzucker im Zielbereich gefunden ist, aber der HbA_{1c} oberhalb des Ziels bleibt, ziehe man die Umstellung auf Basal-Insulin plus Insulin zu den Mahlzeiten in Form von ein bis drei Injektionen mit schnell wirkendem Insulinanalogon in Betracht (Genaueres siehe Text). Man kann auch eine weniger erprobte Alternative – den Übergang von Basal-Insulin zu zweimal täglich vorgemischtem Insulin – in Betracht ziehen (gerader gestrichelter Pfeil). Wenn das nicht zum Erfolg führt, gehe man zu Basal-Insulin plus Insulin zu den Mahlzeiten über. Die Abbildung gibt die Anzahl der in dem jeweiligen Stadium erforderlichen Injektionen sowie die relative Komplexität und Flexibilität an. Nach Beginn einer Strategie ist es wichtig, die richtige Insulindosis

einzustellen, wobei sich die Dosisanpassungen nach dem vorherrschenden Glucosespiegel richten, den der Patient misst und berichtet. Nicht-Insulin-Wirkstoffe können weiterhin gegeben werden, allerdings werden Insulin-Sekretagoga (Sulfonylharnstoffe, Glinide/Meglitinide) üblicherweise eingestellt, sobald eine komplexere Behandlung begonnen wird, die über Basal-Insulin hinausgeht. Bei allen Patienten, die mit Insulin behandelt werden, ist eine umfassende Schulung bezüglich der Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels, der Diät, der Bewegung und der Vermeidung von sowie der Reaktion auf Hypoglykämie von entscheidender Bedeutung.

Wenn wesentliche postprandiale Glucoseausschläge auftreten (zum Beispiel auf $> 10,0$ mmol/l [> 180 mg/dl]), sollte man zusätzliche Insulingaben zu den Mahlzeiten in Erwägung ziehen. Dies ist ratsam, wenn zwar der Nüchternzucker dem Zielwert entspricht, aber der HbA_{1c} nach 3-6 Monaten Dosisfindung mit Basal-Insulin noch über dem Ziel liegt [91]. Das gilt auch, wenn während der Steigerung der Basal-Insulin-Dosis der Glucosespiegel über Nacht oder zwischen den Mahlzeiten stark abfällt. In dieser Situation muss wohl die Basal-Insulin-Dosierung mit dem Beginn der Gabe prandialen Insulins gesenkt werden. Zwar erfolgt die Dosierung von Basal-Insulin vornehmlich im Verhältnis zum Nüchternzucker, wobei im Allgemeinen die Gesamtdosis nicht berücksichtigt wird, doch dem Arzt sollte bewusst sein, dass der Bedarf für eine prandiale Insulintherapie umso wahrscheinlicher wird, je weiter die Tagesdosis über $0,5$ IE $kg^{-1} d^{-1}$ hinausgeht, insbesondere wenn sie sich 1 IE $kg^{-1} d^{-1}$ nähert. Die Insulingabe zu den Mahlzeiten verfolgt das Ziel, postprandiale Ausschläge der Glykämie zu dämpfen. Diese können bei manchen Personen extrem sein, was zu einer schlechten Kontrolle im Tagesverlauf führt. Diese Versorgung kann durch zwei Methoden erzielt werden:

Die präziseste und flexibelste prandiale Versorgung wird durch die „Basal-Bolus“-Therapie ermöglicht. Dabei wird zusätzlich zu dem Basal-Insulin vor der Mahlzeit ein schnell wirkendes Insulinanalogon gegeben. Eine gestaffelte Methode besteht darin, vor der Mahlzeit, die für den größten Glucoseausschlag verantwortlich ist – normalerweise die Mahlzeit mit dem höchsten Gehalt an Kohlehydraten, was häufig, aber nicht immer das Abendessen ist – zusätzlich prandiales Insulin zu geben [92]. Im nächsten Schritt kann vor dem nächstkleineren Ausschlag (häufig nach dem Frühstück) eine zweite Injektion verabreicht werden. Und schließlich kann noch eine dritte Injektion vor der kleinsten Mahlzeit (häufig dem Mittagessen) hinzukommen [93]. Der tatsächliche glykämische Nutzen dieser fortgeschritteneren Behandlungskonzepte nach Basal-Insulin ist bei durchschnittlichen Patienten im Allgemeinen mäßig [92]. Daher ist, wie schon gesagt, die Individualisierung der Therapie entscheidend. Dabei sind der Grad der zu behandelnden

Hyperglykämie und die allgemeinen Fähigkeiten des Patienten zu berücksichtigen. Vor allen Dingen können die Zahlen-Trends aus der Selbstkontrolle besonders hilfreich bei der Einstellung der Art und der Menge des Insulins im Rahmen dieser „fortgeschritteneren“ Behandlungsregime zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle sein.

Eine zweite, vielleicht praktischere, aber weniger anpassbare Methode beinhaltet „gemischtes“ Insulin, das aus einer fixen Kombination aus mittellang-wirksamem und Normalinsulin oder einem schnellen Insulinanalogon besteht. Traditionell wird sie zweimal täglich, vor dem Frühstück und dem Abendessen, verabreicht. Im Verhältnis zur alleinigen Anwendung von Basal-Insulin senken vorgemischte Medikamente zwar im Allgemeinen den HbA_{1c} stärker, aber um den Preis von etwas mehr Hypoglykämien und Gewichtszunahme [94]. Zu den Nachteilen gehört, dass man bei solchen Präparaten das Verhältnis zwischen der kürzer und der länger wirkenden Komponente nicht verändern kann. Somit ist diese Strategie etwas unflexibel, kann aber bei manchen Patienten mit regelmäßigen Mahlzeiten angebracht sein, die über das Basal-Insulin hinaus eine vereinfachte Methode brauchen [92, 93]. (Eine ältere, weniger übliche Variante der Zwei-Injektionen-Strategie wird als „split-mixed“ bezeichnet. Dabei wird eine fixe Menge Normalinsulins vom Patienten mit einer variablen Menge Normalinsulins oder eines schnell-wirksamen Insulinanalogons gemischt. Dadurch wird die Dosierung flexibler.)

Die entscheidenden Schlüsse, die aus Dutzenden vergleichender Insulinstudien bei Typ-2-Diabetes zu ziehen sind, beinhalten unter anderem die folgenden:

1. Alle Insuline senken den Glucosespiegel und den HbA_{1c}.
2. Alle Insuline bringen eine gewisse Gewichtszunahme und ein gewisses Hypoglykämie-Risiko mit sich.
3. Je größer die Dosis und je schneller sie angepasst wird, umso niedriger der HbA_{1c}, allerdings häufig mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen.
4. Grundsätzlich senken zwar lang-wirkende Insulinanaloga das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien und schnell-wirkende Insuline senken die postprandialen Glucose-Ausschläge stärker als entsprechende humane „Normal“-Insuline, aber im Allgemeinen ergeben sie keinen klinisch signifikant niedrigeren HbA_{1c}.

Häufig wird weiterhin Metformin gegeben, wenn Basal-Insulin hinzugenommen wird, und Studien belegen bei der gemeinsamen Anwendung eine geringere Gewichtszunahme [95]. Offenbar bieten Insulin-Sekretagoga nach Beginn der Insulinbehandlung keine zusätzliche HbA_{1c}-Senkung und keine zusätzliche Prävention von Hypoglykämien oder Gewichtszunahme, nachdem die Dosis

gefunden und stabilisiert ist. Bei der Anwendung von Basal-Insulin kann die Beibehaltung der Sekretretagoga die anfängliche Verschlechterung der Glykämiekontrolle minimieren. Allerdings sollten sekretatagoge Mittel vermieden werden, sobald Insulin prandial gegeben wird. Die TZD-Dosis sollte gesenkt (oder abgesetzt) werden, um Ödeme und exzessive Gewichtszunahme zu vermeiden, auch wenn diese Insulinsensitizer bei manchen Patienten mit hohem Insulinbedarf aufgrund einer schweren Insulinresistenz positiv zur Senkung des HbA_{1c} und zur Minimierung der erforderlichen Insulindosis beitragen können [96]. Immer mehr Daten belegen den glykämischen Nutzen von inkretinbasierten Therapien in Kombination mit Basal-Insulin und bei manchen Patienten kann eine Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten hilfreich sein [97, 98]. Und wie gesagt, muss man bei diesen ausgeklügelten Kombinationsbehandlungen gewissenhaft die Kosten berücksichtigen.

Sonstige Überlegungen

Alter

Ältere Erwachsene (> 65-70 Jahre) haben häufig eine höhere Belastung durch Atherosklerose, verminderte Nierenfunktion und weitere Komorbiditäten [99, 100]. Bei vielen besteht die Gefahr nachteiliger Ereignisse aufgrund von Polypharmazie und sie sind womöglich sozial und wirtschaftlich benachteiligt. Vor allem wenn langfristige Komplikationen vorliegen, ist ihre Lebenserwartung vermindert. Außerdem sind bei ihnen Schädigungen aufgrund von Hypoglykämie wahrscheinlicher; beispielsweise kann Bewegungsunsicherheit zu Stürzen und Frakturen führen [101] und eine prekäre kardiale Situation kann zu katastrophalen Zwischenfällen führen. Daraus folgt, dass die glykämischen Zielwerte bei Älteren mit längerer oder komplizierterer Erkrankung weniger ehrgeizig sein sollten als bei jüngeren und gesünderen Personen [20]. Wenn mit einfachen Mitteln keine niedrigeren Werte erzielt werden können, kann ein HbA_{1c} von < 7,5-8,0 % (< 58-64 mmol/mol) akzeptabel sein. Dieser Wert kann mit zunehmendem Alter steigen, wenn die Fähigkeit zur Selbstversorgung abnimmt und wenn sich der kognitive, psychische und wirtschaftliche Zustand sowie die lebenserhaltenden Systeme verschlechtern.

Zwar können Änderungen der Lebensweise in allen Altersgruppen gelingen, aber bei älteren Menschen sollte der Schwerpunkt bei der Wahl eines anti-hyperglykämischen Wirkstoffs auf der Unbedenklichkeit der Medikamente liegen, insbesondere was den Schutz gegen Hypoglykämie, Herzversagen, Nierenversagen, Knochenbrüche und medikamentöse Wechselwirkungen betrifft. Möglicherweise sind Strategien zu bevorzugen, die das Risiko eines niedrigen Blutzuckerspiegels möglichst klein halten.

Im Gegensatz dazu steigt bei gesünderen Patienten mit langer Lebenserwartung das Risiko von Gefäßerkrankungen. Deshalb sollten bei ihnen niedrigere Glykämieziele (zum Beispiel ein $\text{HbA}_{1c} < 6,5-7,0 \%$ [48-53 mmol/mol]) und eine strengere Kontrolle des Körpergewichts, des Blutdrucks und des Blutfetts erreicht werden, um solche Komplikationen zu vermeiden oder zu verzögern. Dafür ist gewöhnlich eine Kombinationstherapie notwendig, und je früher sie begonnen wird, umso besser dürften die Chancen stehen, den Krankheitsverlauf zu verändern und die Lebensqualität zu erhalten.

Gewicht

Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes sind übergewichtig oder fettleibig (circa 80 %) [102]. Bei ihnen können intensive Eingriffe in die Lebensweise die Fitness, die Glykämiekontrolle und die kardiovaskulären Risikofaktoren schon bei relativ geringer Veränderung des Körpergewichts verbessern [103]. Zwar gilt die Insulinresistenz bei fettleibigen Patienten als eine Hauptursache von Diabetes, aber tatsächlich ist der Grad der Inselzellen-Fehlfunktion bei ihnen ähnlich wie bei schlankeren Patienten [37]. Daran mag es liegen, dass Fettleibige mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Therapie mit einer Kombination von Medikamenten benötigen dürften [20, 104]. Zwar bevorzugt die übliche Praxis bei schwereren Patienten wegen der Gewichtsabnahme oder Gewichtsneutralität Metformin, aber bei schlanken Personen ist dieses Medikament genauso wirksam [75]. TZDs scheinen hingegen bei Menschen mit höherem BMI wirksamer zu sein, auch wenn sie in diesem Fall aufgrund der mit ihnen einhergehenden Gewichtszunahme paradoxerweise eine weniger attraktive Möglichkeit sind. GLP-1-Rezeptoragonisten bringen eine Gewichtsabnahme mit sich [38], was bei manchen Patienten von wesentlicher Bedeutung sein kann.

Bei schwerer Fettleibigkeit erfreut sich die Option der operativen Magenverkleinerung wachsender Beliebtheit. Ein Typ-2-Diabetes löst sich nach dieser Prozedur häufig schnell auf. Die meisten Patienten können ihre anti-hyperglykämische Medikation danach ganz oder teilweise absetzen, allerdings ist die Nachhaltigkeit dieses Effekts nicht bekannt [105].

Bei schlanken Patienten sollte die Möglichkeit von LADA berücksichtigt werden (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), einer langsam fortschreitenden Form des Typ-1-Diabetes. Solche Personen weisen zwar nur eine geringe Hyperglykämie auf und sprechen häufig auf orale Arzneimittel an, bilden aber irgendwann eine schwerere Hyperglykämie aus und benötigen eine intensivierete Insulinbehandlung [106]. Titer der gegen Inselzellen gerichteten Autoantikörper (zum Beispiel Anti-GAD) können zu ihrer Identifizierung beitragen und einen schnelleren Übergang zur Insulintherapie anregen.

Geschlechts-/abstammungs-/vererbungsbedingte Unterschiede

Obwohl gewisse durch die ethnische Herkunft bedingte Merkmale anerkannt sind, die das Diabetesrisiko erhöhen (größere Insulinresistenz bei Latinos [107], mehr Betazellen-Fehlfunktion bei Ostasiaten [108]), steckt die Nutzung dieser Informationen zur Erarbeitung optimaler therapeutischer Strategien noch in den Kinderschuhen. Angesichts des polygenen Vererbungsmusters der Krankheit überrascht das nicht. Zwar erscheint es durchaus logisch, den Wirkmechanismus eines Arzneimittels an die bei einem bestimmten Patienten zugrunde liegenden Ursachen der Hyperglykämie anzupassen, aber es gibt kaum Daten über den Vergleich von Strategien, die auf diesem Ansatz beruhen [109]. Die wenigen Ausnahmen davon beziehen sich hauptsächlich auf monogene Diabetesvarianten, die häufig mit Typ-2-Diabetes verwechselt werden, zum Beispiel auf den MODY-Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young); mehrere Formen davon sprechen vorzugsweise auf Sulfonylharnstoffe an [110]. Zwar gibt es bei der Ansprache auf verschiedene anti-hyperglykämische Arzneimittel keine auffälligen Geschlechtsunterschiede, aber manche Nebenwirkungen (zum Beispiel Knochenabbau bei TZDs) können bei Frauen bedenklicher sein.

Komorbiditäten

Koronare Herzkrankheit Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK) oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann [111], sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn sie trotzdem zur Erzielung der Glykämieziele notwendig sind, sollten die Patienten mit dem Ziel der Risikominimierung geschult werden. Zwar wurde schon behauptet, aufgrund potenzieller Auswirkungen auf die Kaliumkanäle im Herzen könnten manche Sulfonylharnstoffe eine myokardiale Ischämie durch Auswirkungen auf die ischämische Präkonditionierung verschärfen [112], aber die tatsächliche klinische Relevanz ist noch unbewiesen. Metformin kann sich positiv auf die Herzgefäße auswirken und kann im Zusammenhang mit KHK ein nützliches Arzneimittel sein, wenn keine Kontraindikationen vorliegen [32]. In einer einzigen Studie wurde gezeigt, dass Pioglitazon bei Patienten mit bestehender makrovaskulärer Erkrankung das Auftreten größerer kardiovaskulärer Zwischenfälle leicht senkt. Daher mag man auch dieses Mittel in Betracht ziehen, wenn kein Herzversagen vorliegt [60]. In sehr vorläufigen Berichten wurde eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren mit einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikos oder der Risikofaktoren in Verbindung gebracht, aber es gibt keine Zahlen zum

langfristigen klinischen Ergebnis [113]. Es gibt sehr begrenzte Daten, die darauf hindeuten, dass AGIs [114] und Bromocriptin [115] möglicherweise die kardiovaskulären Ereignisse vermindern.

Herzinsuffizienz Aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der Abnahme der Mortalität durch Herzinfarkt in jüngerer Zeit werden Diabetes-Patienten mit progressivem Herzversagen immer häufiger [116]. Diese Gruppe steht aufgrund der Polypharmazie, der häufigen Krankenhausaufenthalte und der Kontraindikation diverser Wirkstoffe vor einmaligen Herausforderungen. TZDs sollten hier gemieden werden [117, 118]. Metformin, das bisher bei Herzversagen kontraindiziert war, kann inzwischen eingesetzt werden, wenn die ventrikuläre Dysfunktion nicht zu schwer ist, wenn der kardiovaskuläre Status des Patienten stabil ist und wenn die Nierenfunktion normal ist [119]. Wie bereits erwähnt, werden die kardiovaskulären Wirkungen inkretinbasierter Therapien einschließlich der Wirkungen auf die Pumpfunktion derzeit erforscht [120].

Chronische Niereninsuffizienz Nierenerkrankungen sind bei Typ-2-Diabetes hochgradig prävalent und bei rund 20 bis 30 % der Patienten tritt eine mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf (eGFR < 60 ml/min) [121, 122]. Bei Personen mit progressiver Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes multifaktorielles Risiko für Hypoglykämien. Insulin und in geringerem Maße die Inkretinhormone werden langsamer ausgeschieden und das gilt auch für anti-hyperglykämische Medikamente, die über die Nieren ausgeschieden werden. Deshalb kann eine Senkung der Dosis notwendig sein, Kontraindikationen müssen beachtet werden und die Folgen (Hypoglykämie, Wassereinlagerung und so weiter) müssen sorgfältig beurteilt werden. In den aktuellen Verordnungsvorschriften für die Vereinigten Staaten wird vor der Anwendung von Metformin bei Patienten mit Serumkreatinin-Werten ≥ 133 mmol/l ($\geq 1,5$ mg/dl) bei Männern und ≥ 124 mmol/l (1,4 mg/dl) bei Frauen gewarnt. Metformin wird über die Nieren ausgeschieden und bei Patienten mit Nierenversagen wurden Fälle von Laktatazidose beschrieben [123]. Es wird allerdings noch diskutiert, ob diese Schwellwerte nicht zu streng sind und ob bei Patienten mit milder bis mäßiger Niereninsuffizienz der Nutzen der Anwendung von Metformin größer wäre als der Schaden [124, 125]. Die Richtlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien sind weniger restriktiv, basieren mehr auf Belegen als die aus den USA und sie erlauben die Anwendung grundsätzlich bis hinab auf eine GFR von 30 ml/min, wobei ab 45 ml/min eine Reduzierung der Dosis empfohlen wird [14]. Aufgrund der derzeit verbreiteten Laborberichte, die die Nierenfunktion als geschätzte GFR ausdrücken, erscheinen diese Richtlinien sehr vernünftig.

Die meisten Insulinsekretagoga sind Gegenstand einer signifikanten renalen „Clearance“ (Ausnahmen sind Repaglinid und Nateglinid) und deshalb ist das Risiko für Hypoglykämien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) erhöht. Bei den meisten dieser Wirkstoffe ist bei einer im schwereren Ausmaß gestörten Nierenfunktion äußerste Vorsicht geboten. Insbesondere sollte bei dieser Gruppe Glibenclamid (in den USA und Kanada als Glyburid bekannt) mit seiner verlängerten Wirkung und seinen aktiven Metaboliten vermieden werden. Pioglitazon wird nicht über die Nieren ausgeschieden und deshalb bestehen hier keine Einschränkungen der Anwendung bei CKD. Allerdings können Wassereinlagerungen zum Problem werden. Unter den DPP-4-Inhibitoren werden Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei fortgeschrittener CKD muss daher die Dosis verringert werden. Eine Ausnahme bildet Linagliptin, das vorwiegend enterohepatisch ausgeschieden wird. Was die GLP-1-Rezeptoragonisten betrifft, ist Exenatid bei CKD in den Stadien 4-5 (GFR < 30 ml/min) kontraindiziert, weil es über die Nieren ausgeschieden wird. Die Unbedenklichkeit von Liraglutid bei CKD ist nicht bestätigt, auch wenn pharmakokinetische Studien darauf hindeuten, dass die Medikamentenkonzentrationen nicht beeinflusst werden, weil die Nierenfunktion für die Clearance von Liraglutid nicht wichtig ist.

Bei schwereren Beeinträchtigungen der Nierenfunktion werden alle Insuline langsamer ausgeschieden. Deshalb müssen die Dosen vorsichtig angepasst werden und man muss die Möglichkeit längerer Wirkzeitprofile berücksichtigen.

Funktionsstörungen der Leber Personen mit Typ-2-Diabetes haben häufig Hepatosteatose und sonstige Lebererkrankungen [126]. Es gibt vorläufige Belege, dass Patienten mit Fettleber von einer Behandlung mit Pioglitazon profitieren könnten [45, 127, 128]. Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei Transaminasen über dem 2,5-Fachen der Obergrenze für den Normalwert, sollte es nicht angewendet werden. Bei Patienten mit Steatose, aber milderer Abweichungen der Leberwerte, kann dieser Insulinsensitizer vorteilhaft sein. Sulfonylharnstoffe können in seltenen Fällen abnorme Leberwerte hervorrufen, sind aber nicht konkret kontraindiziert. Auch Meglitinide können angewendet werden. Wenn eine schwere Lebererkrankung vorliegt, sollte man Sekretagoga wegen des erhöhten Hypoglykämie-Risikos meiden. Bei Patienten mit leichter Lebererkrankung können inkretinbasierte Medikamente verordnet werden, außer wenn gleichzeitig eine Pankreatitis-Vorgeschichte besteht. Für Insulin gibt es bei Patienten mit Leberstörungen keine Einschränkungen und bei fortgeschrittener Krankheit ist es die bevorzugte Wahl.

Hypoglykämie

Bei Typ-2-Diabetes hielt man die Hypoglykämie lange Zeit für ein triviales Problem, weil sie hier seltener auftritt als beim Typ-1-Diabetes. Es kommen aber zunehmende Bedenken auf, die vor allem auf den Ergebnissen aktueller klinischer Studien und einiger Querschnittsstudien für ein erhöhtes Risiko auf bleibende neurologische Defizite bei Patienten mit wiederholten Episoden beruhen. In der ACCORD-Studie war die Häufigkeit leichter und schwerer Hypoglykämien bei intensiv betreuten Patienten hoch – dreimal so hoch wie bei der konventionellen Behandlung [129]. Noch ist unbekannt, ob die Hypoglykämie die Ursache für die erhöhte Mortalität der Intensiv-Behandlungs-Gruppe war [130, 131]. Klar ist hingegen, dass Hypoglykämie bei älteren Menschen gefährlicher ist und dass sie konsistent häufiger auftritt, wenn die Glykämieziele gesenkt werden. Hypoglykämie kann zu Herzrhythmusstörungen, aber auch zu Unfällen und Stürzen führen (die bei älteren Menschen wahrscheinlich gefährlicher sind) [132], zu Schwindel (der zu Stürzen führt), Verwirrung (sodass andere Therapien nicht oder nicht korrekt eingenommen werden) oder Infektionen (beispielsweise Aspirationen im Schlaf, die zu Lungenentzündungen führen). Die Hypoglykämie könnte als Todesursache systematisch unterdurchschnittlich gemeldet werden, sodass das wahre Auftreten womöglich nicht vollständig erkannt wird. Genauso wichtig ist vielleicht, dass zu den zusätzlichen Folgen häufiger Hypoglykämie Arbeitsunfähigkeit und ein Abbau des Vertrauens des Patienten (sowie seiner Verwandten oder Betreuer) in seine Fähigkeit gehören, selbstständig zu leben. Deshalb sollten bei Risikopatienten bevorzugt solche Medikamente gewählt werden, die solche Ereignisse nicht begünstigen, und grundsätzlich kann es notwendig sein, die Zielwerte für den Blutzuckerspiegel moderater zu wählen.

Blick in die Zukunft/Forschungsbedarf

Die vergleichende Datenbasis für das Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes ist bislang noch relativ schmal, vor allem für alles, was über die Metformin-Therapie hinausgeht [70]. Es besteht ein erheblicher Bedarf an hochwertigen vergleichenden Studien zur Wirksamkeit, nicht nur hinsichtlich der Glykämiekontrolle, sondern auch hinsichtlich der Kosten und der Ergebnisse, die für die Patienten am wichtigsten sind – Lebensqualität und Vermeidung tödlicher und das Leben einschränkender Komplikationen, insbesondere CVD [19, 23, 70]. Ein weiteres Thema, zu dem mehr Daten gebraucht werden, ist das Konzept der nachhaltigen Wirkung (häufig als Betazellen-Erhaltung bezeichnet), das die Stoffwechselkontrolle stabilisieren und die künftige Behandlungsbelastung der Patienten vermindern könnte.

Es könnte durchaus sein, dass künftig die Pharmakogenetik zur Behandlungsentscheidung informierend beiträgt und den Arzt bei der Empfehlung einer Therapie für einen individuellen

Patienten anleitet, die auf Vorhersagefaktoren für die Ansprache und für nachteilige Nebenwirkungen beruht. Wir brauchen mehr klinische Daten darüber, wie der Phänotyp und andere Eigenschaften des Patienten/der Krankheit die Wahl von Arzneimitteln bestimmen sollten. Wenn neue Medikationen ins Arzneibuch des Typ-2-Diabetes eingeführt werden, sollten ihr Nutzen und ihre Unbedenklichkeit in Studien im Vergleich mit den besten aktuellen Behandlungen demonstriert werden. Diese sollten hinsichtlich des Umfangs und der Dauer so groß sein, dass sie bedeutsame Daten über bedeutsame Ergebnisse liefern. Es ist allerdings einzuräumen, dass vergleichende Studien aller Kombinationen und Permutationen so umfangreich wären, dass eine vollständige Durchführung unrealistisch wäre [133]. Deshalb sind immer die informierte Beurteilung und die Sachkenntnis erfahrener Kliniker notwendig.

Danksagungen Das vorliegende Positionspapier wurde im gemeinsamen Auftrag der Führungsgremien von ADA und EASD verfasst und in der Endfassung von ihnen freigegeben. Dieser Prozess beinhaltete die ausgiebige Durchsicht von Literatur, drei persönliche Treffen des Autorenteam, mehrere Telekonferenzen und zahlreiche Änderungen per E-Mail-Kommunikation.

Wir danken herzlich den folgenden Experten, die Entwürfe dieses Positionspapiers kritisch gelesen haben: James Best, Melbourne Medical School, The University of Melbourne, Melbourne, Australia; Henk Bilo, Isala Clinics, Zwolle, Niederlande; John Boltri, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA; Thomas Buchanan, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; Paul Callaway, University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita, KS, USA; Bernard Charbonnel, Université de Nantes, Nantes, Frankreich; Stephen Colagiuri, The University of Sydney, Sydney, Australien; Samuel Dagogo-Jack, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA; Margo Farber, Detroit Medical Center, Detroit, MI, USA; Cynthia Fritschi, College of Nursing, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; Rowan Hillson, The Hillingdon Hospital, Uxbridge, UK; Faramarz Ismail-Beigi, Case Western Reserve University School of Medicine/Cleveland VA Medical Center, Cleveland, OH, USA; Devan Kansagara, Oregon Health & Science University/Portland VA Medical Center, Portland, OR, USA; Ilias Migdalis, NIMTS Hospital, Athen, Griechenland; Donna Miller, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; Robert Ratner, MedStar Health Research Institute/Georgetown University School of Medicine, Washington, DC, USA; Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA; Guntram Schernthaner, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, Österreich; Robert Sherwin, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; Jay Skyler, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA; Geralyn Spollett, Yale University School of Nursing, New Haven, CT, USA; Ellie Strock, International Diabetes Center, Minneapolis, MN, USA; Agathocles Tsatsoulis, Universität Ioannina, Ioannina, Griechenland; Andrew Wolf, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA; Bernard Zinman, Mount Sinai Hospital/University of Toronto, Toronto, ON, Kanada. The American

Association of Diabetes Educators, American College of Physicians, The Endocrine Society und mehrere andere Organisationen, die anonym bleiben wollten, benannten Gutachter, die Beiträge zur Endfassung leisteten. Diese Rückmeldungen stellen keine Förderung durch die betreffenden Gruppen oder Personen dar. Darüber hinaus wurde die Endfassung vom Professional Practice Committee der ADA und dem Panel for Overseeing Guidelines and Statements der EASD begutachtet und genehmigt. Wir schulden Dr. Sue Kirkman von der ADA Dank für ihre Beratung und Unterstützung bei diesem Prozess. Außerdem danken wir Carol Hill und Mary Merkin für ihren administrativen Beistand.

Finanzierung Die drei persönlichen Besprechungen und die Reisen mancher Verfasser wurden von der EASD und der ADA gefördert. D. R. Matthews bedankt sich für die Unterstützung durch das National Institute for Health Research.

Interessenkonflikte In den vergangenen 12 Monaten bestanden folgende Beziehungen zu Unternehmen, deren Produkte oder Dienstleistungen unmittelbar mit dem Gegenstand des vorliegenden Dokuments zusammenhängen:

R. M. Bergental: Mitglied wissenschaftlicher Beratungsgremien und Berater beziehungsweise an klinischen Forschungen unterstützend Beteiligter bei Abbott Diabetes Care, Amylin, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Calibra, DexCom, Eli Lilly, Halozyme, Helmsley Trust, Hygieia, Johnson & Johnson, Medtronic, NIH, Novo Nordisk, Roche, Sanofi und Takeda (alle gemäß Verträgen mit seinem Arbeitgeber). Geerbte Aktien von Merck (in Familienbesitz).

J. B. Buse: Forschung und Beratung für Amylin Pharmaceuticals, Inc.; AstraZeneca; Biondi Inc.; Boehringer Ingelheim; Bristol-Myers Squibb Company; Diartis Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; F. Hoffmann-La Roche Ltd; Halozyme Therapeutics; Johnson & Johnson; Medtronic MiniMed; Merck & Co., Inc.; Novo Nordisk; Pfizer Inc.; Sanofi; und TransPharma Medical Ltd (alle gemäß Verträgen mit seinem Arbeitgeber).

M. Diamant: Aufsichtsratsmitglied bei Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Poxel Pharma. Berater bei: Astra-BMS, Sanofi. Speaker-Engagements bei: Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk. Über Dr. Diamant erhält die VU University Forschungsstipendien von Amylin/Eli Lilly, MSE, Novo Nordisk, Sanofi (alle gemäß Verträgen mit der Institutional Research Foundation).

E. Ferrannini: Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Beratungsgremien oder Speaker-Engagements bei: Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, BMS/AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Novartis, Sanofi. Unterstützung durch Forschungsstipendien von: Eli Lilly & Co. und Boehringer Ingelheim.

S. E. Inzucchi: Berater bei: Merck, Takeda, Boehringer Ingelheim. Forschungsfinanzierungen oder Hilfsmittel für die Yale University von: Eli Lilly, Takeda. Teilnahme an medizinischen Ausbildungsprojekten, für welche die Yale University uneingeschränkte Finanzierungen von Amylin, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Merck, Novo Nordisk und Takeda bekommen hat.

D. R. Matthews: Hat von Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, Novartis, Eli Lilly, Johnson & Johnson und Servier Aufsichtsratsberatungsgebühren oder Vortragshonorare bezogen. Seine Forschung wird von Johnson

& Johnson und Merck Sharp & Dohme gefördert. Er hat Vorträge bei Novo Nordisk, Servier und Novartis gehalten.

M. Nauck: Hat von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche und Tolorex Forschungsstipendien (für seine Institution) erhalten. Hat von AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Diartis, Eli Lilly & Co., F. Hoffmann-La Roche Ltd, Intarcia Therapeutics, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis Pharma und Versartis Beratungsgebühren und Reisekosten oder Vortragshonorare bezogen.

A. L. Peters: Hat von Amylin, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda und Boehringer Ingelheim Vortragshonorare und/oder Honorare für Ad-hoc-Beratung bezogen.

A. Tsapas: Hat von Merck Serono, Novo Nordisk und Novartis jeweils Reisekosten, Bildungs- und Forschungsstipendien sowie Vortragshonorare erhalten.

R. Wender: Erklärt, dass bei ihm keine Interessenkonflikte bestehen.

Beitragsnachweis Alle namentlich genannten Mitglieder des Autorenteam haben erhebliche Beiträge zu dem vorliegenden Dokument geleistet, unter anderem hat jeder einen Teil des Textes verfasst. Sie waren bei den persönlichen Treffen und den Telekonferenzen anwesend. Alle Autoren haben detaillierte Informationen beigesteuert und die Endversion freigegeben. S. E. Inzucchi und D. R. Matthews haben die Beiträge über den Austausch zahlreicher E-Mails zwischen allen Beteiligten geleitet, organisiert und koordiniert.

Quellenangaben

1. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al (2007) Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 147:386–399
2. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM (2010) Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 123(374):e9–e18
3. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE (2011) Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 60:1–23
4. Nolan JJ (2010) Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:1247–1249
5. Blonde L (2010) Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 123(3 Suppl):S12–S18
6. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F et al (2009) Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 151:854–860
7. Matthews DR, Tsapas A (2008) Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 5:216–218
8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al (2009) Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position

- statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32:187–192
9. Yudkin JS, Richter B, Gale EA (2011) Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *Lancet* 377:1220–1222
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al (2009) Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52:17–30
11. IDF Clinical Guidelines Task Force (2005) Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels
12. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al (2009) Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15:540–559
13. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V (2008) Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32:S1–S201
14. NICE (2009) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence
15. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C (2008) Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 336:1306–1308
16. Davidson JA (2010) Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like Peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 85:S27–S37
17. DeFronzo RA (2010) Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 123:S38–S48
18. Murad MH, Shah ND, van Houten HK et al (2011) Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences. *J Clin Epidemiol* 64:743–748
19. Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE (2008) Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 31:1046–1050
20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S (2011) Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 154:554–559
21. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al (2009) The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 169:1560–1568
22. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ et al (2010) Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 53:1258–1269
23. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A et al (2008) Patient- important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 299:2543–2549

24. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JI (2010) Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1566–1574
25. Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine (2001) Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. The National Academies Press, Washington
26. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD et al (2000) Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 284:1290–1296
27. Tsapas A, Matthews DR (2008) N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 51:921–925
28. Shah ND, Mullan RJ, Breslin M, Yawn BP, Ting HH, Montori VM (2010) Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care* 48:S153–S158
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412
30. Turner RC, Holman RR, Cull CA et al (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853
31. UKPDS Group (1991) UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 34:877–890
32. Turner RC, Holman RR, Cull CA et al (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589
34. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572
36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al (2009) Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288–2298, Erratum 52:2470
37. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA (2005) Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:493–500
38. Nauck MA (2011) Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124:S3–S18
39. Ferrannini E (2010) The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab* 11:349–352

40. Nauck MA (2009) Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 122:S3–S10
41. Groop LC, Ferrannini E (1993) Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 7:1007–1032
42. ADA (2011) Standards of medical care in diabetes–2011. *Diabetes Care* 34(Suppl 1):S11–S61
43. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A et al (2009) Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 63:1421–1425
44. Lee SJ, Eng C (2011) Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 305:1350–1351
45. Ahmed MH, Byrne CD (2009) Current treatment of non- alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 11:188–195
46. May C, Montori VM, Mair FS (2009) We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 339:b2803
47. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ (2003) Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 22:331–339
48. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X et al (2004) 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. *Diabetes Care* 27:2067–2073
49. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL et al (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 (Suppl 1):S61–S78
50. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM et al (2006) Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 144:485–495
51. Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA et al (2004) Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol* 94:1558–1561
52. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL (2006) A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 355:1563–1571
53. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ (2001) Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286:1218–1227
54. Bailey CJ, Turner RC (1996) Metformin. *N Engl J Med* 334:574–579
55. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E (2011) Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:221–228
56. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L (2005) Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 11:2699–2716
57. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427–2443

58. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA (2005) PRESERVE- β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28:2093–2099
59. Yki-Jarvinen H (2004) Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106–1118
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al (2005) 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* 366:1279–1289
61. Nissen SE, Wolski K (2010) Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 170:1191–1201
62. Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al (2011) Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34:916–922
63. Drucker DJ, Nauck MA (2006) The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696–1705
64. Deacon CF (2011) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13:7–18
65. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ (2006) Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*. Issue 4. Art. no.: CD005061. doi:10.1002/14651858.CD005061.pub2
66. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B (2010) Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 12:384–392
67. DeFronzo RA (2011) Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:789–794
68. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D (2007) Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 29:535–562
69. Peters A (2010) Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 123:S28–S37
70. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al (2011) Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 154:602–613
71. Jabbour S (2008) Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract* 62:845–847
72. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA et al (2008) Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 31:1305–1310
73. Cryer PE (2002) Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937–948
74. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al (2009) Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361:1736–1747

75. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P (2006) A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1269–1274
76. Riddle MC (2006) The Treat-to-Target Trial and related studies. *Endocr Pract* 12(Suppl 1):71–79
77. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G (2008) A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:408–416
78. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM (2011) International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management* 1:175–189
79. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB et al (2011) Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glyceic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 154:672–679
80. Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, Matthews DR, Tsapas A (2012) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344:e1369
81. Cryer PE (2007) Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:4–5
82. Loke YK, Kwok CS, Singh S (2011) Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 342:d1309
83. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glyceic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083–1091
84. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al (2009) Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224–1230
85. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R (2005) Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 27:1535–1547
86. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB (2011) Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab* 13:800–805
87. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G (2006) Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 29:554–559
88. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M et al (2007) Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 30:1364–1369

89. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R (2005) Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 28:1282–1288
90. Garber AJ (2009) The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 11(Suppl 5):10–13
91. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC (2011) Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabetes Obes Metab* 13:1020–1027
92. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P (2011) A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 17:395–403
93. Raccach D (2008) Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 10(Suppl 2):76–82
94. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH (2007) Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 29:1254–1270
95. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P (1999) Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131:182–188
96. Strowig SM, Raskin P (2005) Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 7:633–641
97. Buse JB (2011) Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol* 7:67–68
98. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H et al (2010) Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12:167–177
99. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP (2003) Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 26:2075–2080
100. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV (2006) Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 368:29–36
101. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF (2007) The relationship between glycaemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 55:2041–2044
102. Sluik D, Boeing H, Montonen J et al (2011) Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 174:22–34
103. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al (2011) Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 34:2152–2157
104. Krentz AJ, Bailey CJ (2005) Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65:385–411

105. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al (2009) Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122:248–256, e5
106. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM et al (2005) Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 48:695–702
107. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB (2003) The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994. *Arch Intern Med* 163:427–436
108. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW et al (1995) Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 18:747–753
109. Kahn SE (2003) The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 46:3–19
110. Malecki MT, Mlynarski W (2008) Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 10:607–616
111. Nordin C (2010) The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 53:1552–1561
112. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G (2003) Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab* 29:207–222
113. Sulistio M, Carothers C, Mangat M, Lujan M, Oliveros R, Chilton R (2009) GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep* 11:93–99
114. Hanefeld M, Schaper F (2008) Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6:153–163
115. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Rutty D, Ma ZJ et al (2010) Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 33:1503– 1508
116. Masoudi FA, Inzucchi SE (2007) Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 99:113B–132B
117. Lago RM, Singh PP, Nesto RW (2007) Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 370:1129–1136
118. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG (2009) Review article: thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 6:146– 152
119. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW (2007) Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 335:508–512
120. Inzucchi SE, McGuire DK (2008) New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117:574–584

121. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ (2011) Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 34:1329–1336
122. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ (2009) Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 31:2608–2617
123. Holstein A, Stumvoll M (2005) Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 48:2454–2459
124. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE (2011) Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 34:1431–1437
125. Nye HJ, Herrington WG (2011) Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 118: c380–c383
126. Ong JP, Younossi ZM (2007) Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 11:1–16, vii
127. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G (2011) Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43:617–649
128. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JH, Diamant M, Heine RJ (2006) Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 26:1015–1017
129. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al (2011) Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364:818–828
130. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340:b4909
131. Riddle MC (2010) Counterpoint: intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care* 33:2722–2724
132. Berlie HD, Garwood CL (2010) Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 44:712–717
133. Rodbard D (2010) The combinatorics of medications precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia* 53:2456–2457
134. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486–494

Textkasten: Eigenschaften derzeit erhältlicher glukosesenkender Wirkstoffe zur Unterstützung der Auswahl einer geeigneten Behandlung für individuelle Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.

Klasse	Substanz(en)	Zellulärer Mechanismus	Primäre physiologische Wirkung(en)	Vorteile	Nachteile	Kosten
Biguanide	-Metformin	Aktiviert die AMP-Kinase	-↓ Glucoseproduktion in der Leber	-Ausgiebige Erfahrungswerte -Keine Gewichtszunahme -Keine Hypoglykämie -Wahrscheinlich ↓ CVD-Ereignisse (UKPDS)	-Gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall, Bauchkrämpfe) -Risiko der Laktatazidose (selten) -Vitamin B ₁₂ -Mangel -Viele Kontraindikationen: CKD, Azidose, Hypoxie, Dehydrierung etc.	Niedrig
Sulfonylharnstoffe	2. Generation -Glibenclamid/Glyburid -Glipizid -Gliclazid ^b -Glimepirid	Schließt die K _{ATP} -Kanäle an den Plasmamembranen der Betazellen	-↑ Insulinsekretion	-Ausgiebige Erfahrungswerte -↓ Mikrovaskuläres Risiko (UKPDS)	-Hypoglykämie -Gewichtszunahme -? Interferiert mit der ischämischen Präkonditionierung -Geringe Dauerhaftigkeit	Niedrig
Glinide (Meglitinide)	-Repaglinid -Nateglinid	Schließt die K _{ATP} -Kanäle an den Plasmamembranen der Betazellen	-↑ Insulinsekretion	-↓ Postprandiale Glucosespitzen -Flexible Dosierung	-Hypoglykämie -Gewichtszunahme -? Interferiert mit der ischämischen Präkonditionierung -Häufige Gaben	Hoch
Thiazolidinedione	-Pioglitazon -Rosiglitazon ^c	Aktiviert den Transkriptionsfaktor PPAR-γ im Zellkern	-↑ Insulinsensitivität	-Keine Hypoglykämie -Dauerhaftigkeit -↑ HDL-C -↓ Triazylglyzerine (Pioglitazon) -? ↓ CVD-Ereignisse (ProACTIVE, Pioglitazon)	-Gewichtszunahme -Ödem/Herzversagen -Knochenbrüche -↑ LDL-C (Rosiglitazon) -? ↑ MI (Meta-Analysen, Rosiglitazon) -? ↑ Blasenkrebs (Pioglitazon)	Hoch ^e
α-Glucosidase-Inhibitoren	-Acarbose -Miglitol -Voglibose ^{b,d}	Hemmt die intestinale α-Glucosidase	-Verlangsamt die intestinale Verdauung/Absorption von Kohlenhydraten	-Keine Hypoglykämie -↓ Postprandiale Glucosespitzen -? ↓ CVD-Ereignisse (STOP-NIDDM) -Nicht-systemisch	-Grundsätzlich geringe HbA _{1c} -Wirksamkeit -Gastrointestinale Nebenwirkungen (Flatulenz, Durchfall) -Häufige Gaben	Mäßig
DPP-4-Inhibitoren	-Sitagliptin -Vildagliptin ^a -Saxagliptin -Linagliptin -Alogliptin ^{b,d}	Hemmt die DPP-4-Aktivität, erhöhte postprandiale aktive Inkretinkonzentration (GLP-1, GIP)	-↑ Insulinsekretion (glucoseabhängig) -↓ Glucaconsekretion (glucoseabhängig)	-Keine Hypoglykämie -Gut verträglich	-Grundsätzlich geringe HbA _{1c} -Wirksamkeit -Nesselsucht/Angioödem -? Pankreatitis	Hoch
Gallensäurebinder ^d	-Colesevelam	Bindet Gallensäuren im Verdauungstrakt, erhöht die Gallensäureproduktion der Leber ? Aktiviert den Farnesoid X Rezeptor (FXR) in der Leber	-Unbekannt -? ↓ Glucoseproduktion in der Leber -? ↑ Inkretinspiegel	-Keine Hypoglykämie -↓ LDL-C	-Grundsätzlich geringe HbA _{1c} -Wirksamkeit -Darmträgheit -↑ Triglyzerine -Eventuell ↓ Absorption anderer Medikamente	Hoch

Dopamin-2-Agonisten ^a	-Bromocriptin (schnelle Freisetzung) ^d	Aktiviert dopaminerge Rezeptoren	-Moduliert die Stoffwechselregulierung durch den Hypothalamus -↑ Insulinsensitivität	-Keine Hypoglykämie -? ↓ CVD-Ereignisse (Cycloset Safety Trial)	-Grundsätzlich geringe HbA _{1c} -Wirksamkeit -Schwindel/Ohnmacht -Übelkeit -Müdigkeit -Rhinitis	Hoch
GLP-1-Rezeptoragonisten	-Exenatid -Exenatid retard -Liraglutid	Aktiviert GLP-1-Rezeptoren	-↑ Insulinsekretion (glucoseabhängig) -↓ Glucagonsekretion (glucoseabhängig) -Verlangsamt die Darmentleerung -↑ Sättigung	-Keine Hypoglykämie -Gewichtsabnahme -? Potenziell bessere Masse/Funktion der Betazellen -? Kardiovaskuläre Schutzwirkungen	-Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit/Erbrechen) -? Akute Pankreatitis -C-Zellen-Hyperplasie/medulläre Schilddrüsentumore bei Tieren -Injizierbar -Schulungsbedarf	Hoch
Amylinmimetika ^a	-Pramlintid ^d	Aktiviert Amylinrezeptoren	-↓ Glucagonsekretion -Verlangsamt die Darmentleerung -↑ Sättigung	-↓ Postprandiale Glucosespitzen -Gewichtsabnahme	-Grundsätzlich geringe HbA _{1c} -Wirksamkeit -Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit/Erbrechen) -Hypoglykämie außer bei gleichzeitig reduzierter Insulindosis -Injizierbar -Häufige Gaben	Hoch
Insuline	-Humanes NPH-Insulin -Normalinsulin (Humaninsulin) -Lispro -Aspart -Glulisin -Glargin -Detemir -Mischinsulin (verschiedene)	Aktiviert Insulinrezeptoren	-↑ Glucoseverteilung -↓ Glucoseproduktion in der Leber	-Wirkt universell -Theoretisch unbeschränkte Wirkung -↓ Mikrovaskuläres Risiko (UKPDS)	-Hypoglykämie -Gewichtszunahme -? Mitogene Wirkungen -Injizierbar -Schulungsbedarf -“Stigma“ (für die Patienten)	Unterschiedlich ^f

^a Beschränkter Einsatz in den USA/Europa. ^b In den USA nicht zugelassen. ^c Verschreibung in den USA sehr eingeschränkt, in Europa vom Markt genommen. ^d In Europa nicht zugelassen. ^e Soll 2012 als Generikum erhältlich sein, was erhebliche Kostensenkungen erwarten lässt. ^f Je nach Typ (Analoginsuline > Humaninsuline) und Dosierung.

CKD, Chronic Kidney Disease/Chronische Nierenerkrankung; CVD, Cardiovascular Disease/Kardiovaskuläre Erkrankung; DPP-4, Dipeptidylpeptidase IV; GIP, Glucose-dependent insulinotropic paptide/Glucoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1, Glucagon-like peptide 1; HDL-C, HDL-Cholesterin; LDL-C, LDL-Cholesterin; PPAR, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor; ProACTIVE, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events [60]; STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [134]; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study [29-33]