



Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien

Träger:
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Bundesärztekammer
Kassenärztliche Bundesvereinigung

Nationale Versorgungs-Leitlinie

Diabetes mellitus Typ 2

Langfassung

Grundlage:
Kurzfassung 1. Auflage - Mai 2002
Korrigierte Version vom 1.7.2002

Version 1.0. - 10.01.2004



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



Deutsche Gesellschaft
für
Innere Medizin e.V.



Impressum

- **Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern)** www.baek.de
- **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)** www.awmf-online.de
- **Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)** www.kbv.de

sowie

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) www.akdae.de

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS) www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) www.dgim.de

REDAKTION und PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)



KORRESPONDENZ

ÄZQ - Redaktion Versorgungsleitlinien

Aachener Str. 233-237, 50931 Köln

Tel.: 0221-4004-500 - Fax.: 0221-4004-590

Email: versorgungsleitlinien@azq.de - Internet : www.azq.de

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Versorgungs-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NPL-Redaktion mitgeteilt werden. **Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Versorgungs-Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NPL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NPL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.



Inhaltsverzeichnis

<i>Impressum</i>	2
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
1. Einführung	4
1.1. Ziele und Anwendungsbereich.....	4
1.2. Quellen	8
1.3. Versionen und Evidenzdarlegung.....	9
1.4. Gültigkeitsdauer, Aktualisierung	9
2. Definition und diagnostische Kriterien des Typ 2 Diabetes	10
3. Therapieziele	11
4. Therapiestufen	12
4.1. Basistherapie.....	14
4.2. Orale Antidiabetika	15
4.3. Insulintherapie	31
5. Untersuchungen auf Begleiterkrankungen / Komplikationen	36
6. Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Diabetikern	39
7. Diabetische Nephropathie	40
8. Augenkomplikationen bei Diabetes mellitus	41
9. Diabetisches Fußsyndrom	42
10. Diabetische Neuropathie	45
Anhang: Das Nationale Programm für Versorgungs-Leitlinien	47



1. Einführung

Zunehmende Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes sowie eine zu große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Diabetiker-Versorgung. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie.

Mit der **Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2** liegen nun Empfehlungen für gutes ärztliches Handeln vor, die zwischen den zuständigen deutschen Organisationen im Konsens abgestimmt wurden.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**, der **Fachkommission Diabetes Sachsen** sowie der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)** und der **Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Diabetiker-Versorgung.

Der Konsensprozess wurde moderiert durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin im Auftrag der Bundesärztekammer zwischen Januar und April 2002 und von den Vorständen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im Rahmen ihrer gemeinsamen Sitzung am 26. April 2002 in Berlin zustimmend zur Kenntnis genommen.

Der 105. Deutsche Ärztetag hat das Nationale Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer (NPL) am 29. Mai 2002 in Rostock zustimmend zur Kenntnis genommen.

Die **Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2** dient als gemeinsame Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen und weiterführenden Leitlinien sowie von damit verbundenen Produkten (z.B. Praxisversionen, Patienteninformationen, Fortbildungsmaßnahmen) der Herausgeber.

1.1. Ziele und Anwendungsbereich

Ziel der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 ist die Darlegung derjenigen evidenzbasierten Eckpunkte und Maßnahmen der Prävention, Diagnostik und Therapie des Typ 2 Diabetes, zu denen Konsens zwischen den oben genannten Organisationen bezüglich der Ziele und des Vorgehens besteht.

Empfehlungen zum Typ 1 Diabetes sowie zum Gestationsdiabetes sind explizit nicht berücksichtigt.

- Bei der Versorgungs-Leitlinie handelt es sich um eine "systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen" und damit eine Orientierungshilfe im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungskorridoren", von der in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Versorgungs-Leitlinie ist weder als Anleitung für eine falsch verstandene „standardisierte Medizin“ (sogenannte "Kochbuchmedizin") zu verstehen; noch stellt sie die Meinungen einzelner Fachexperten dar. Vielmehr handelt es sich bei der Leitlinie um den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens multidisziplinärer Expertengruppen zu bestimmten Vorgehensweisen in der Medizin. Grundlage dieses Konsenses ist die systematische Recherche und Analyse der Literatur.
- **Die Empfehlungen der Versorgungs-Leitlinie können nicht unter allen Umständen zweckdienlich genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.**
- Die Versorgungs-Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Als nationale Leitlinie muss sie hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene begutachtet und gegebenenfalls angepasst werden
- **Bei der Versorgungs-Leitlinie handelt es sich explizit nicht um eine Richtlinie, das heißt um eine Regelung des Handelns oder Unterlassens vorbehalten bleiben, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurden, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht.**

[nach: Leitlinien Manual von AWMF und ÄZQ, Z. ärztl. Fortbild.Qual.sich 2001 (95) Supplement 1, S. 5 ff]



Hintergrundinformation und Evidenz

Nationales Programm für Versorgungsleitlinien

(<http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/index/view>)

A. Hintergrund und Zielsetzung

Angestoßen durch die Beratungen des Koordinierungsausschusses gem. § 137 f SGB V zur Definition von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme übernahm die Bundesärztekammer im Jahr 2002 die Schirmherrschaft über ein „Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer (NPL)“.

Im September 2003 schlossen die Bundesärztekammer (BÄK) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einen Kooperationsvertrag zur zukünftigen gemeinsamen Erarbeitung von Versorgungs-Leitlinien im Rahmen des NPL.

Die Vertragspartner entwickeln diese Leitlinien als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Damit wird die AWMF Mitherausgeberin der Versorgungsleitlinien. Sie unterstützt und berät alle im Rahmen des nationalen Versorgungs-Leitlinien Programms betrauten Gremien. Sie wirkt auf ihre Mitglieder ein, geeignete Sachverständige in die Arbeitskreise zu entsenden. Ziel ist die gemeinsame Konzeption, Entwicklung und Beschlussfassung nationaler Versorgungs-Leitlinien und die öffentliche Vertretung der Ergebnisse.

Das ÄZQ ist mit der operativen Durchführung und Koordination des NPL betraut.

Strukturierte Behandlungsprogramme müssen auf einheitliche Therapieempfehlungen gestützt werden, für die in Deutschland die notwendigen evidenzbasierten Konsensusleitlinien bislang nicht in jeder Hinsicht zur Verfügung stehen. NPL schafft mit „Versorgungs-Leitlinien“ die inhaltliche Grundlage für Strukturierte Behandlungsprogramme und garantiert die Aktualisierung nach dem besten verfügbaren Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Im Mittelpunkt von NPL steht die Darlegung und Implementierung abgestimmter Schlüsselempfehlungen deutscher Leitlinien und evidenzbasierter Handlungsempfehlungen verschiedener Herausgeber zu einer bestimmten, prioritären Versorgungsproblematik. Hierdurch wird insbesondere die Berücksichtigung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und weiterer Verfasser in der Patientenversorgung gefördert. Dabei wird besonderer Wert auf die Anforderungen der Gremien gelegt, die gemäß SGB V für die Nutzung evidenzbasierter Leitlinien zur Entwicklung von Versorgungskriterien bzw. von Programmen zur strukturierten Krankenversorgung (Disease Management Programmen) verantwortlich sind.

B. Vorgehen, Verfahren



1. Themenpriorisierung

Der Anstoß für die Themenauswahl zur Entwicklung einer nationalen Versorgungs-Leitlinie erfolgt vorrangig im Rahmen der Beschlussempfehlungen des Koordinierungsausschusses gem. §§ 137 e und f SGB V.

2. Abstimmungsprozess

Die an der Erarbeitung überregionaler Leitlinien zu einer bestimmtem Thematik ausgewiesenen Herausgeber und Verfasser von Leitlinien und evidenzbasierten Handlungsempfehlungen werden vom Präsidenten der Bundesärztekammer zu einem ersten Abstimmungsgespräch geladen. In der Regel sind die AWMF bzw. die jeweilige Fachgesellschaft sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Ansprechpartner. Im Vorfeld findet eine interne Abstimmung zwischen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaft und jeweiligem Berufsverband über die Federführung statt. Ziel dieser Abstimmung ist vorrangig die Klärung der Frage, ob die verschiedenen Verfasser / Herausgeber sich auf eine durch die Bundesärztekammer moderierte gemeinsame Erstellung einer „Nationalen Versorgungs-Leitlinie“ einigen können.

Dabei sind folgende Vorgaben zu beachten.

- Berücksichtigung der Leitlinien-Methodik von AWMF und ÄZQ [AWMF, ÄZQ (2001) Das Leitlinien-Manual. Z ärztl Fortbild Qualitätssicherung (ZaeFQ) 95 (Suppl. I): 1–84]
- Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin [Sackett DL, Richardson WS et al. Evidenzbasierte Medizin. EbM-Umsetzung und Vermittlung. Germering 1999, Kunz R, Ollenschläger G et al. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln 2000]
- Berücksichtigung der Empfehlungen des Leitlinien-Clearingverfahrens beim ÄZQ
- Darlegung der Evidenzen zu den Schlüsselempfehlungen der Versorgungs-Leitlinie
- Formale Vorgaben der Bundesärztekammer zur Veröffentlichung der Versorgungs-Leitlinie
- Obligatorische, interne Abstimmung zwischen Fachgesellschaften und jeweiligen Berufsverbänden im Vorfeld zur Federführung
- Gemeinsame Autorenschaft durch Bundesärztekammer und die Herausgeber der einer Versorgungs-Leitlinie zugrunde liegenden Leitlinien / evidenzbasierten Handlungsempfehlungen.

3. Ablauf und Darlegung des Abstimmungsprozesses

Der Abstimmungsprozess zwischen Verfassern, Herausgebern sowie externen Experten und / oder potenziellen Nutzern einer Versorgungs-Leitlinie wird durch neutrale Experten moderiert.

Beschlüsse sind generell einstimmig zu fassen. Kommt eine Einigung nicht



zustande, sind abweichende Voten mit Autorenschaft und zugrunde liegender Evidenz darzulegen. Der zeitliche und inhaltliche Ablauf des Abstimmungsprozesses sowie das Abstimmungsergebnis werden in einem Protokoll festgelegt.

4. Externe Bewertung und Pflege der Versorgungs-Leitlinie

Die Versorgungs-Leitlinie wird einer Bewertung durch das Leitlinien-Clearingverfahren der Selbstverwaltungsorganisationen im Gesundheitswesen bei der ÄZQ unterworfen. Für jede Versorgungs-Leitlinie wird die zu Grunde liegende Evidenz allgemein zugänglich gemacht. Die Verfasser / Herausgeber sind über notwendig werdende Aktualisierungen zu informieren.

5. Durchführung

Die Bundesärztekammer delegiert die organisatorische Realisierung des NPL an das ÄZQ. Dabei ist zu gewährleisten, dass kein Interessenkonflikt zwischen dem NPL und dem Leitlinien-Clearingverfahren beim ÄZQ entsteht.



1.2. Quellen

Inhaltliche Grundlage dieser Empfehlungen sind bereits publizierte bzw. in Vorbereitung befindliche, nachstehend genannte Leitlinien der o.a. Organisationen:

Therapieempfehlungen der AkdÄ

(siehe www.akdae.de)

- **Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2002 in Vorbereitung) unter Bezug auf**
- **Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie (April 1998)**
- **Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen (Juli 1999)**
- **Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit (Mai 2001)**

Leitlinien der DDG

(siehe www.awmf-leitlinien.de - sowie „Praxisleitlinien Diabetes der DDG“ [Diabetes und Stoffwechsel 11 (Suppl. 2) 2002]):

- **Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus (Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2001, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2000)**
- **Behandlung des Typ 2 Diabetes (Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Behandlung des Typ 1 Diabetes (Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Diabetische Retinopathie und Makulopathie (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2000, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Diabetische Nephropathie (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2000, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Hypertonie beim Diabetes mellitus (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2000, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Diabetes und Herz (Evidenzbasierte Leitlinie: April 2002, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Sensomotorische diabetische Neuropathien (Evidenzbasierte Leitlinie: Juli 2000, Praxisleitlinie: April 2002)**
- **Autonome diabetische Neuropathie (Evidenzbasierte Leitlinie: April 2002, Praxisleitlinie: April 2002)**

Praxisleitlinien Diabetes mellitus der Fachkommission Diabetes Sachsen

(siehe www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/)

- **Diabetes mellitus Typ 2 (Mai 2002)**
- **Diabetische Komplikationen - Fußsyndrom (Mai 2002)**
- **Diabetische Komplikationen - Nephropathie (April 2002)**
- **Diabetische Komplikationen - Augenkomplikationen (Dezember 2001)**

Zusätzlich wurden berücksichtigt:

- **Scottish Guideline Intercollegiate Network (SIGN): Guideline 55 „Management of Diabetes“ (November 2001) - (www.sign.ac.uk)**
- **American Diabetes Association (ADA): Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care 25 (Suppl. 1) : S33-S49, 2002 - (http://care.diabetesjournals.org/content/vol25/suppl_1/)**



1.3. Versionen und Evidenzdarlegung

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die Langfassung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (Kurzfassung: <http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/index/dokumente/diabetes/pdf/nvldiabetes>)

Die Langfassung, deren Veröffentlichung für die 2. Jahreshälfte 2002 vorgesehen ist, enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung als „Quellen-Sammlung“ die ausführlichen Texte und Evidenzen der unter 1.3. genannten Leitlinien mit Darlegung der Literatur-Suchstrategien, einheitlicher Evidenzklassifikation (s. nachfolgende Tabelle) sowie der Methodik der Leitlinien-Erstellung.

Einteilung der Schlüsselempfehlungen nach Evidenz-Stufen (Levels of evidence) [Leitlinien Manual der AWMF und ÄZQ, Z.ärztl. Fortbild.Qual.sich 2001 (95) Supplement 1, S 41]

Stufe	Evidenz-Typ
I a	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
II b	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall- Kontrollstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und /oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

1.4. Gültigkeitsdauer, Aktualisierung

Diese Leitlinie wurde am 30. April 2002 konsentiert. Ihre Überarbeitung ist für 2004 vorgesehen.

Im Falle neuer, relevanter Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung über die Internet-Seite der für die Pflege der Leitlinie verantwortlichen Institution (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin - www.azq.de).



2. Definition und diagnostische Kriterien des Typ 2 Diabetes

Definition

Als **Diabetes mellitus** bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulin-Sekretion und / oder der Insulin-Wirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeit -Schäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe - insbesondere der Augen, Nieren, Nerven, des Herzens und der Blutgefäße.

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

WHO-Kriterien für die Diabetes-Diagnose

- Nachweis typischer Symptome des Diabetes mellitus (Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlicher Gewichtsverlust) UND
- Nüchtern-Glukose $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) ODER
- Nicht-Nüchtern-Glukose $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl)

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Bei Abwesenheit diabetestypischer Symptome:

- Nachweis von Nüchtern-Glukose $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) an 2 verschiedenen Tagen ODER
- Nachweis von Nicht-Nüchtern-Glukose $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) an 2 verschiedenen Tagen ODER
- Nachweis von Glukose $\geq 11,1$ mmol (≥ 200 mg / dl) / 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung (75 g Glukose)

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Kommentar

- Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird, unabhängig von Alter und Geschlecht, durch Messung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt.
- Bei verdächtigem klinischem Bild und widersprüchlichen Messergebnissen wird die Diagnose mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) gestellt.
- Die zur Diagnose führenden Messungen sollten nicht während akuter Erkrankungen (z. B. Infektionen) oder während der Einnahme das Ergebnis verfälschender Medikamente (z. B. Glukokortikoide) durchgeführt werden.
- Der HbA_{1c}-Wert allein ist zur Diagnosestellung nicht geeignet.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Die oben genannte Werte beziehen sich auf Messungen im venösen Plasma.

Labordiagnostische Äquivalente für Plasma und kapilläres Blut

[nach Vorschlägen der Europäischen Diabetes Policy Group (1999)]

(IGT = Gestörte Glukosetoleranz „Impaired Glucose Tolerance“, IFG = Gestörte Nüchternglukose „Impaired Fasting Glucose“)

	Plasmaglukose*				Vollblutglukose			
	venös*		kapillär		venös		kapillär	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
Nüchtern								
„Diabetes“	$\geq 7,0$	≥ 126	$\geq 7,0$	≥ 126	$\geq 6,1$	≥ 110	$\geq 6,1$	≥ 110
„IFG“	$\geq 6,1$	≥ 110	$\geq 6,1$	≥ 110	$\geq 5,6$	≥ 100	$\geq 5,6$	≥ 100
oGTT 2-h								
„Diabetes“	$\geq 11,0$	≥ 200	$\geq 12,2$	≥ 220	$\geq 10,0$	≥ 180	$\geq 11,0$	≥ 200
„IGT“	$\geq 7,8$	≥ 140	$\geq 8,9$	≥ 160	$\geq 6,7$	≥ 120	$\geq 7,8$	≥ 140

* bevorzugte Messung - oGTT (oraler Glukose-Toleranz-Test): 75 g Glukose in 300 ml Wasser über 3-5 Minuten

Die Diagnose eines Diabetes darf nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. Geräte zur Blutglukoseselbstmessung eignen sich hierfür unter keinen Umständen!



3. Therapieziele

Es können folgende Therapieziele unterschieden werden, die von Alter und Begleiterkrankungen abhängen:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Letalität
- Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms
- Prävention und Therapie von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit)
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie

Für folgende Parameter müssen mit dem Patienten individuelle Zielvereinbarungen getroffen werden.

- Blutglukose nüchtern und postprandial, HbA1c
- Lipidstatus
- Körpergewicht
- Blutdruck
- Änderung der Lebensführung (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum)

Ergebnisstandards – Risikoabschätzung [angelehnt an Eur.Diab. Policy Group 1999]

Indikator	Einheit	makro-/ mikroangiopathisches Risiko		
		niedriges	erhöhtes	hohes
Blutglukose kapillär nüchtern sowie präprandial	mmol/l	4,4 – 5,5	5,5 – 6,0	> 6,0
	mg/dl	80 – 100	100 – 110	> 110
postprandial	mmol/l	4,4 – 7,5	7,5 – 9,0	> 9,0
	mg/dl	80 – 135	135 – 160	> 160
HbA1c *	%	< 6,5 **	6,5 – 7,5	> 7,5
Blutdruck****	mmHg	< 130/85	130/85 – 140/90	> 140/90
Serum Cholesterin	mmol/l	< 4,8	4,8 – 6,0	> 6,0
	mg/dl	< 185	185 – 230	> 230
LDL- Cholesterin ***	mmol/l	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
	mg/dl	< 115	115 – 155	> 155
HDL- Cholesterin	mmol/l	> 1,2	1,2 – 1,0	< 1,0
	mg/dl	> 46	46 – 40	< 40
Triglyzeride	mmol/l	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
	mg/dl	< 150	150 – 200	> 200
BMI (Body Mass Index)	kg/m ²	20 – 25	25 – 27	> 27
	kg/m ²	19 – 24	24 – 26	> 26
Rauchen	Zigaretten/Tag	nein	nein	ja
* anstatt HbA1 immer HbA1c - oberer Normbereich HbA1c 6,1%				
** unterer Schwellenwert für ein Risiko bei Werten über dem Normbereich nicht bekannt.				
*** strengere Zielwerte notwendig bei arteriellen Gefäßkrankheiten (LD-Chol. < 100 mg/dl)				
**** strengere Zielwerte günstig, besonders bei beginnender Nephropathie				
Bewertung:				
		gut	mäßig	schlecht
Ketoazidosen	Anz./Jahr	0	0	≥ 1
Schwere Hypo-glykämien (mit Bewusstlosigkeit)	Anz./Jahr	0	0	≥ 1

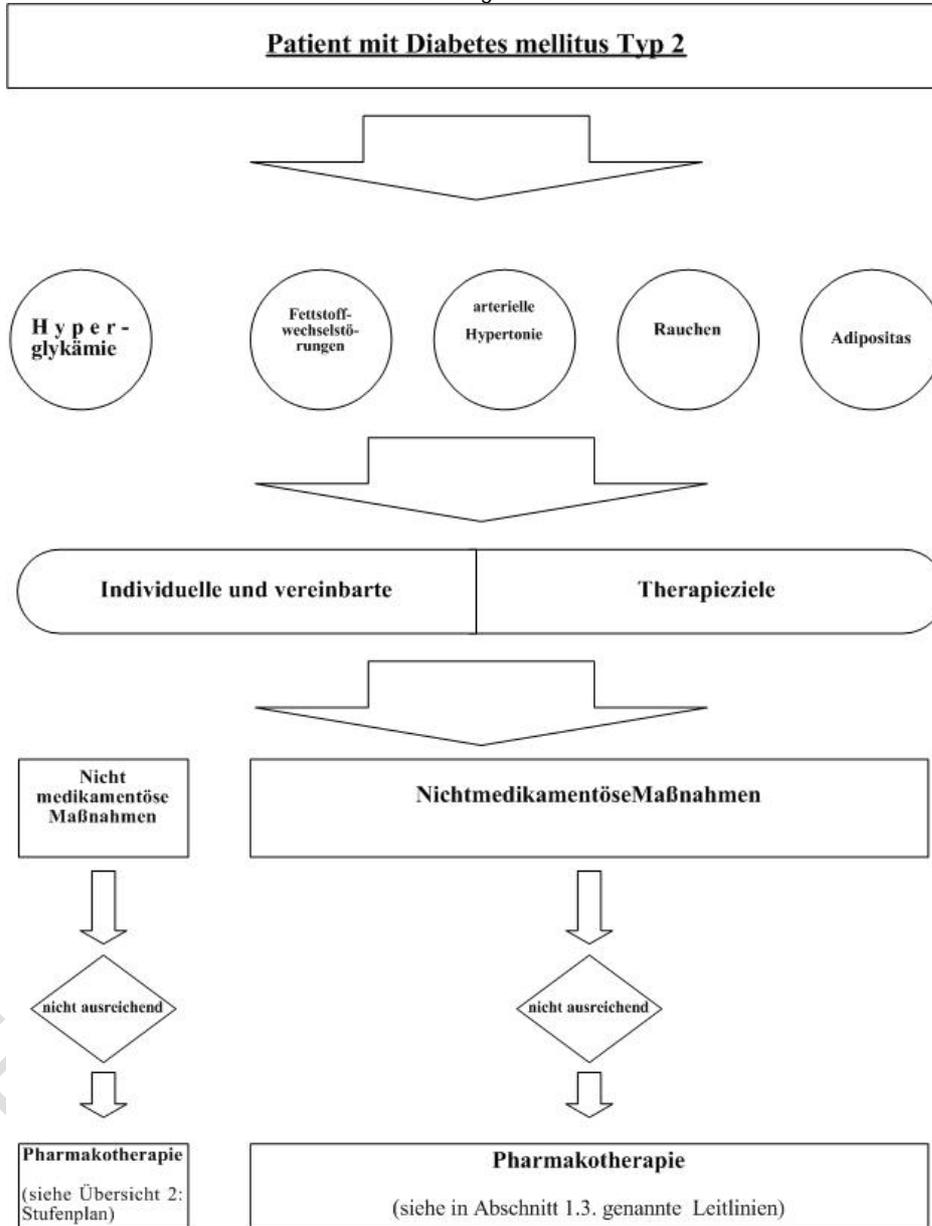
Anzustreben ist ein möglichst niedriger Risikobereich.

Dabei dienen die vorstehenden Werte des niedrigen Risikobereichs als Leitfaden, von denen im Einzelfall jedoch entsprechend der Gesamtprognose, unter Berücksichtigung des Alters, eventueller Folgeschäden und Komorbiditäten abgewichen werden kann.

4. Therapiestufen

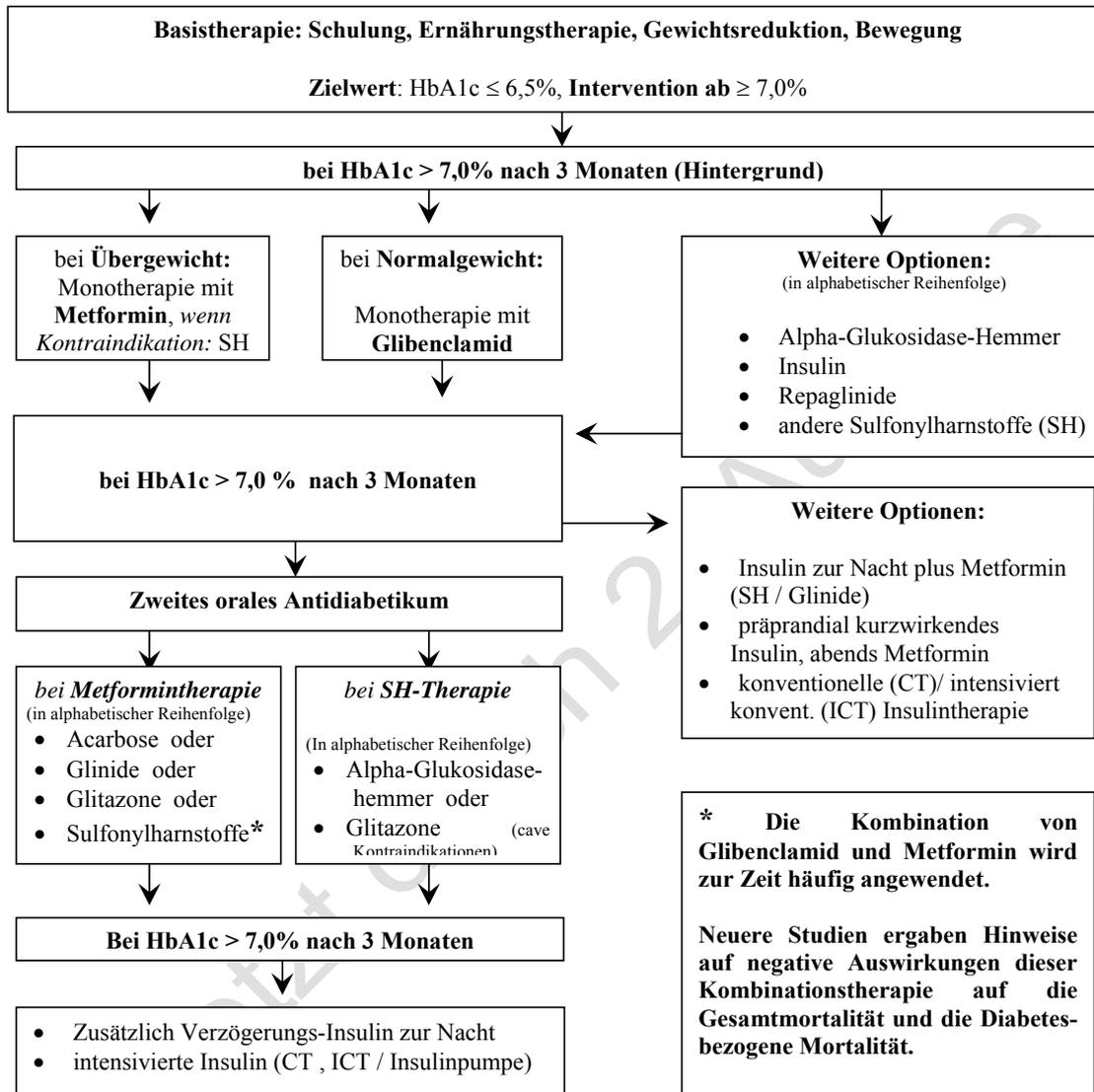
Übersicht 1: Differenzierte Therapieplanung

Gemeinsam mit dem Patientenist eine differenzierte Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Risikoabschätzung vorzunehmen.





Übersicht 2: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes



- **Vorrangig sollen zur Blutglukosesenkung Medikamente verwendet werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter 2 genannten Therapieziele in prospektiven, kontrollierten Langzeit-Studien nachgewiesen wurden. Eine Bewertung der einzelnen Antidiabetika findet sich in den Abschnitten 4.2. und 4.3.**
- **Ein erhöhter postprandialer Blutglukosewert korreliert mit einem erhöhten HbA1c Wert. Eine günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte ist jedoch für die alleinige Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie bislang nicht durch Endpunktstudien belegt.**



Hintergrundinformation und Evidenz

Medikamenteneinsatz

Die Umstellung auf eine gesunde Lebensweise gehört neben der Entwicklung eines eigenen Gesundheitsbewusstseins und der Bereitschaft zur Blutglucose selbstkontrolle für viele Typ 2 Diabetiker zu den größten Therapieproblemen. Da es durch Ernährung, Bewegung und Selbstkontrolle bei etwa 25 % der frisch diagnostizierten Typ 2-Diabetiker in den ersten 3 Jahren gelingt, HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen [UKPDS 49]^[1], ist - außer in Notfällen - zu fordern, dass die Therapie stets mit Schulung, Umstellung der Lebensweise und Selbstkontrolle beginnt. Erst wenn nach 4-6 Wochen keine Tendenz zur weiteren Besserung zu erkennen ist, bzw. nach 3-4 Monaten die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht wurden, sind medikamentöse Maßnahmen gerechtfertigt

4.1. Basistherapie

(Schulung + Ernährungstherapie + Körperliche Bewegung + Nichtrauchen)

Einflussnahme auf den Lebensstil von Diabetikern

Verschiedene Interventionen zur Verhaltensänderung tragen nachweislich zu Besserung von Selbst-Management, Stoffwechseleinstellung und Wohlbefinden bei.

Hierzu gehören:

- Schulungsprogramme zur Förderung des Selbst-Managements und der Stoffwechsel-Selbstkontrolle: jeder Patient mit Diabetes mellitus muss deshalb Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen Schulungs- und Behandlungsprogramm erhalten;
- individuelle Hilfen, Beratungstermine und Interventionen zur Verhaltensänderung in Ergänzung zu Schulungsangeboten.

Ernährungstherapie (fettarme, ballaststoffreiche, energiebilanzierte Kost)

Personen mit **Übergewicht** sollen dazu angehalten werden, durch Versuch der Gewichtsreduktion und Änderung des Lebensstils ihr individuelles Risiko zu reduzieren.

Patienten mit Typ 2 Diabetes sollen im Rahmen des strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramms eine individuelle krankheitsspezifische Ernährungsberatung erhalten.

Der Erfolg einer Ernährungstherapie kann durch gleichzeitige psychosoziale Unterstützung gesteigert werden.

Alkoholaufnahme kann bei gleichzeitiger körperlicher Bewegung zu deutlicher Senkung des Blutglukose-Spiegels führen. Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin und Metformin können die Wirkung des Alkohols verstärken.

Auch bei nicht adipösen Typ 2 Diabetikern ist eine gesunde Ernährung zur



Stoffwechseleinstellung höchst effizient.
Körperliche Aktivität
Diabetiker sollten lebenslang zu mindestens moderater körperlicher Aktivität angehalten werden (z. B. tägliches mittelschnelles Spaziergehen über 30 Min).
Diabetiker sollen vor Aufnahme in ein Bewegungsprogramm ärztlich untersucht werden.
Raucher-Entwöhnung
Eine Raucherentwöhnung sollte eingeleitet werden.

4.2. Orale Antidiabetika

Indikation
Patienten, bei denen längstens nach 12 Wochen trotz Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Basistherapie das individuelle Therapieziel nicht zu erreichen ist.
Grenzen der Anwendung / Umstellung auf Insulin
Patienten, bei denen nach 3- 6 Monaten oraler antidiabetischer Therapie – auch unter Kombination von 2 Therapieprinzipien – das individuelle Therapieziel nicht zu erreichen ist ggfs. perioperativ (in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs) akuter Herzinfarkt, Schlaganfall, schwere Infektionen und andere akute schwere Erkrankungen schwere akute und chronische Stoffwechselentgleisungen/ Azidose Komplikationen (z.B. diabetischer Fuß, schwere schmerzhafte Neuropathie, fortgeschrittene Nephro- / Retinopathie, schwere Zweiterkrankungen)
Wirkstoffauswahl [Hintergrund]
Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung der Kontraindikationen folgende Kriterien zu berücksichtigen. Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte Eignung von Wirkungsmechanismus bzw. Wirkungsprofil für die individuelle Indikationsstellung individuelle antidiabetische Wirkung und Verträglichkeit Patientenpräferenzen bei adipösen Diabetikern ist Metformin, soweit keine Gegenanzeigen vorliegen, derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl (gilt nur bei nicht dekompensierten Diabetikern: BZ < 300 mg/dl; Ketonurie negativ) bei Dekompensation ist initial eine Insulintherapie notwendig
Dosierung [Tabelle]
Bei älteren Diabetikern sollte die Therapie mit oralen Antidiabetika in der niedrigsten,



wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern (bzw. bis zum Therapieabbruch infolge des Auftretens unerwünschter Wirkungen).

Ersetzt durch 2. Auflage



Wirksamkeits-Bewertung oraler Antidiabetika

(Angaben zu Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen:
Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - s.
Abschnitt 1.3.)

Wirkstoffe	Bewertung
Metformin	<p>Die Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas belegt. Daher und aufgrund fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien ist Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1. Wahl. [Hintergrund]</p>
Glibenclamid	<p>Der Nutzen einer Sulfonylharstoff-Therapie (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden. [Hintergrund]</p> <p>Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. [Hintergrund]</p> <p>SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet. [Hintergrund]</p> <p>Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach. [Hintergrund]</p> <p>SH können mit Insulin, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Glitazonen kombiniert werden. [Hintergrund]</p> <p>Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität. [Hintergrund]</p>
Alpha-Glucosidase-hemmer (Acarbose, Miglitol)	<p>Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p> <p>Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt. [Hintergrund]</p> <p>Bei Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme. [Hintergrund]</p> <p>Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. [Hintergrund]</p> <p>Kombinierbar mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Glitazonen, Gliniden und Insulin. [Hintergrund]</p> <p>Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig [Hintergrund]</p> <p>Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche</p>



	Erfahrungen vor. [Hintergrund]
Glitazone (Thiazolidendione) (Rosiglitazon, Pioglitazon)	<p>Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p> <p>Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose-Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie. [Hintergrund]</p> <p>Die Gabe von Glitazonen ist in Deutschland nur als Kombination mit Metformin zugelassen sowie, bei Metformin-Unverträglichkeit, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. [Hintergrund]</p> <p>Wegen möglichen hepatotoxischen Effektes regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen. [Hintergrund]</p> <p>Gabe bei Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) und Kombination mit Insulin ist kontraindiziert. [Hintergrund]</p> <p>Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde. [Hintergrund]</p>
Sonstige Sulfonylharnstoffe.	Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.
Glinide (Repaglinid, Nateglinid)	<p>Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p> <p>Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist ausreichend belegt. Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Letalität ist nicht untersucht. [Hintergrund]</p> <p>Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich. [Hintergrund]</p>



Hintergrundinformation und Evidenz

Wirkstoffauswahl

Kontrollierte klinische Studien mit sog. harten Endpunkten (Tod, Infarkt, Niereninsuffizienz, Amputation u. a.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Langzeitinterventionsstudien, wie früher die UGDP Studie (1976) und heute die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und die Kumamoto-Studie [Ohkubo Y][²], die Auskunft über die Wirksamkeit der Therapie mit Antidiabetika, aber auch der Behandlung von Begleiterkrankungen wie der Hypertonie auf kardiovaskuläre Komplikationen geben, besitzen daher eine besondere Bedeutung. Allerdings werden auf der Grundlage kontrollierter klinischer Studien, deren Ergebnisse primär für die Studienbedingungen gelten, therapeutische Empfehlungen für den Regelfall ausgesprochen, die der Arzt in Kenntnis der besonderen Krankheitssituation seines Patienten in eine individuelle Therapie umsetzen muss. Auch ist zu bedenken, dass die unter den besonderen Bedingungen einer Studie erzielbaren Ergebnisse in der ärztlichen Praxis nicht immer erreicht werden können. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen und individuelle Faktoren des Patienten, wie eingefahrene Lebensgewohnheiten, mangelndes Gesundheitsbewusstsein und die Unfähigkeit zu einem zielgerichteten Tagesablauf, spielen eine wesentliche Rolle für Wahl und Erfolg einer Therapie.

Bei der Wahl der Pharmakotherapie ist aufgrund der **UKPDS** und anderer Studien von folgenden Ergebnissen auszugehen:

- Die intensive Therapie mit Glibenclamid, Metformin, Acarbose oder Insulin kann den **HbA1c**-Wert bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Diät im 1. Jahr der Behandlung um ca. 10 % des Ausgangswertes senken [UKPDS 33][³], [UKPDS 34] [⁴], Holman RR [⁵].
- Durch die Therapie mit Glibenclamid, und Insulin ließ sich eine Reduktion **mi-kroangiopathischer Komplikationen, nicht jedoch der makroangiopathischen Komplikationen** (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) nachweisen [UKPDS 33].
- Bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern kann durch die Therapie mit Metformin auch die Inzidenz **makroangiopathischer Komplikationen** und die **Letalität** reduziert werden [UKPDS 34].
- Im Vergleich zur primären Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin besitzt die **primäre Monotherapie mit Insulin keine Vorteile** hinsichtlich der Senkung des HbA1c oder der Prognose [UKPDS 33].
- Im Krankheitsverlauf des Typ 2-Diabetes mellitus kommt es unter Ernährungstherapie und unter pharmakologischer Monotherapie nach wenigen Jahren zu einem **Nachlassen der Insulinsekretion** [Trischitta V] und zu einem kontinuierlichen **Anstieg des HbA1c-Wertes** [UKPDS 33], [UKPDS 34] so dass zur Erreichung der Therapieziele eine Kombinationstherapie erforderlich wird [Turner RC] [⁶].
- Unter der Therapie mit **Sulfonylharnstoffen** oder mit **Insulin** kommt es im Vergleich zur Ernährungstherapie, der Therapie mit Metformin oder der Therapie mit Acarbose zu gehäuftem **Hypoglykämien** und zur **Gewichtszunahme**.



Einschränkend muss erwähnt werden, dass in der UKPDS die Sulfonylharnstofftherapie fast ausschließlich mit Chlorpropamid oder Glibenclamid durchgeführt wurde. Zur Therapie mit Acarbose liegen nur Dreijahresergebnisse vor [Holman RR]. Im Therapieverlauf war die pharmakologische Monotherapie in der Regel nicht ausreichend. Bei Ausgangswerten des HbA1c von mehr als 20 % über dem Zielwert ist damit zu rechnen, dass auch die primäre Monotherapie unzureichend ist. In diesen Fällen ist die Kombination verschiedener oraler Antidiabetika oder die Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin angezeigt. Über deren Wirksamkeit liegen bisher nur Studien mit Surrogatparametern (z. B. HbA1c) vor. Der Effekt der antidiabetischen Therapie auf die diabetische Neuropathie ist bisher erst in einer Studie zur Insulintherapie untersucht worden [Ohkubo Y].

Zusammenfassend lassen sich aus neueren klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:

- Bei ähnlicher HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika und Insulin können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance **orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie** vorgezogen werden. Ob bei Insulintherapie die intensivierte Therapie (ICT) der konventionellen Therapie überlegen ist, wird unterschiedlich beurteilt [Ohkubo Y], [Wolffenbüttel BHR] [7], [Yki-Järvinen H] [8], [Yki-Järvinen H] [9], [Bruns W] [10], [Wake N] [11].
- Bei **adipösen Diabetikern ist Metformin**, soweit keine Gegenanzeigen vorliegen, derzeit die **Pharmakotherapie 1. Wahl**.

Abgesehen von diesen Empfehlungen können einheitliche Therapieempfehlungen nicht für alle Typ 2-Diabetiker ausgesprochen werden. Auch angesichts der unterschiedlichen Angriffspunkte der Medikamente ist es problematisch, vereinfachende Stufenschemata vorzuschlagen. Eine Entscheidungshilfe für das Vorgehen sei aus didaktischen Gründen dennoch vorgeschlagen (Abbildung 2). Der behandelnde Arzt ist in jedem Einzelfall gehalten, in Kenntnis der Besonderheiten der Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen (s. u.) die für den jeweiligen Patienten geeignete Therapie auszusuchen und gemeinsam mit ihm einzuleiten.

Dosierung

Orale Antidiabetika. Dosierung, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)		
	Einzel-dosis	Einnahme-häufigkeit	Maximale Tages-dosis

Alpha-Glucosidasehemmer

Acarbose	50-100	1-3	300	2-6
Miglitol	50-100	1-3	300	2-6

UAW: Blähungen, Darmgeräusche, Bauchschmerzen, Leberenzym-erhöhung, Hepatitis, allergische Hautreaktionen

IA: vermehrt Darmbeschwerden und Durchfall durch Zucker bzw. Kohlenhydrate; Abschwächung



der Acarbosewirkung durch *Cholestyramin* und *Darmadsorbentien*

KI: schwerwiegende Darmerkrankungen: chronische Entzündungen, Ulzerationen, Malabsorption, Hernien, Stenosen, Fisteln. Cave: Schwangerschaft

	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	Wirkdauer
(h)				

Biguanide

Metformin > 24	500-1000	1-3	2000	
-------------------	----------	-----	------	--

UAW: Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack, Laktatazidose

IA: Verstärkung der antidiabetischen Wirkung durch *nichtsteroidale Antiphlogistika*, *ACE-Hemmer*, *Clofibrat*, *Cyclophosphamid*

Abschwächung der antidiabetischen Wirkung durch *Kortikoide*, *Sexualhormone*, *Sympathomimetika*, *Schilddrüsenhormone*, *Thiazid-* und *Schleifendiuretika*

KI: Zustände mit dem Risiko von metabolischen Azidosen oder Hypoxie: Nierenversagen, Kreatinin > 1,2 mg/dl, Leberversagen, Myokardinfarkt, therapiebedürftige Herzinsuffizienz, diabetische Ketoazidose/Ketose, größere Operationen, Sepsis, Alkoholismus, intravenöse Röntgenkontrastmittel, Schwangerschaft, Vorsicht bei sehr hohem Lebensalter

	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	Wirkdauer (h)
Sulfonylharnstoffe				

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid (mikronisiert) 12-20	1,75-7,0	1-2	10,5	
--------------------------------------	----------	-----	------	--

Glibornurid -24	12,5-25	1-3	75	
--------------------	---------	-----	----	--

Gliclazid 12-18	40-160	1-2	240	
--------------------	--------	-----	-----	--

Glimepiride 15-24	1-6	1	6	
----------------------	-----	---	---	--

Gliquidon 4-6	15-60	1-3	120	
------------------	-------	-----	-----	--

Glioxepid -24	2-8	1-2	16	
------------------	-----	-----	----	--

UAW: Hypoglykämie, Gewichtszunahme, selten Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautreaktionen,



Vaskulitis, Leberfunktionsstörungen, Arthralgie, Blutbildveränderungen, Proteinurie, Seh- und Akkomodationsstörungen

IA: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung durch: *Betablocker, Chloramphenicol, ACE-Hemmer, Phenylbutazon, Salizylate, Tetrazykline, Cimetidin, Miconazol, Cyclophosphamid.*

Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung durch: *Kortikoide, Diuretika, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Rifampicin, orale Kontrazeptiva.*

KI: Unverträglichkeit von Sulfonylharnstoffen, Ketoazidose, Typ 1-Diabetes, Schwangerschaft, bei akuter Porphyrie: Gliquidon, bei Miconazolbehandlung: Gliclazid

Wirkdauer (h)	Einzel-dosis	Einnahme-häufigkeit	Maximale Tagesdosis
---------------	--------------	---------------------	---------------------

Glinide

Repaglinid 3-4	0,5-4	2-4 x	16
Nateglinid 3-4	60-120	2-4 x	540

UAW Hypoglykämien, gastrointestinale Symptome, selten Sehstörungen, Anstieg der Leberenzyme, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

IA: mit verminderter Wirkung ist zu rechnen bei: *Antimykotika, Erythromycin* und anderen *Antibiotika* sowie Substanzen, die das P450 Enzymsystem stimulieren (*Glitazone, Rifampizin, Barbiturate* und *Carbamazepin*).

Mit gesteigerter Wirkung ist zu rechnen bei *Monoaminoxidase-Inhibitoren, nichtselektiven Betablockern, ACE-Hemmern, Octreotid, Alkohol, Anabolika, NSAIDS, Sulfonamiden, Chloramphenicol, Cumarin, Probenecid.*

Thiazide und *andere Diuretika, orale Kontrazeptiva, Danazol, Corticosteroide, Schilddrüsenhormone, Phenotiazine, Nikotinsäure, Sympathomimetika, Kalziumantagonisten* und *Isoniazid* können hyperglykämisch wirken, sodass deren Gabe oder Absetzen zu Hyper- bzw. Hypoglykämie führen kann.

KI: Diabetische Ketoazidose, Typ 1 Diabetes mellitus, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Gliniden, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, Stillperiode, Einnahme von Substanzen, die das P450 Enzymsystem hemmen oder induzieren.

Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Einzel-dosis	Einnahme-häufigkeit	Maximale
------------	---------------	--------------	---------------------	----------

Thiazolidindione (Glitazone)

Rosiglitazon 2 x	8		2-8	1-
Pioglitazon		15-30	1	30

UAW: Leberfunktionsstörungen, Flüssigkeitsretention und Ödeme,



Herzinsuffizienz, Gewichtsanstieg, Anämie, Rosiglitazon: LDL-Erhöhung

IA: *Paclitaxel* kann Metabolisierung von Rosiglitazon hemmen, möglicherweise Interaktionen mit Arzneimitteln, die über das Cytochrom P450 metabolisiert werden (für Rosiglitazon: CYP2C8, für Pioglitazon: CYP3A4) (s. Fachinfo), *NSAID* oder *Insulin*: Förderung einer Herzinsuffizienz

KI: Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen (Cave: Alkoholkonsum!), Rosiglitazon in Kombination mit Insulin

Wirksamkeits-Bewertung oraler Antidiabetika

(Angaben zu Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - s. Abschnitt 1.2.)

Wirkstoffe	Bewertung
Metformin	Die Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas belegt. Daher und aufgrund fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien ist Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1. Wahl.
Glibenclamid	Der Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden. <ul style="list-style-type: none"> Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet. Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach. SH können mit Insulin, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Glitazonen kombiniert werden. Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität.

Alpha-Glukosidase-hemmer (Acarbose, Miglitol)	Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA _{1c} ausreichend belegt. <ul style="list-style-type: none"> Bei Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. Kombinierbar mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Glitazonen, Gliniden und Insulin. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.
---	--

Glitazone (Thiazolidendione) (Rosiglitazon, Pioglitazon)	Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose-Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA _{1c} . Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA _{1c} als unter Monotherapie. <ul style="list-style-type: none"> Die Gabe von Glitazonen ist in Deutschland nur als Kombination mit Metformin zugelassen sowie, bei Metformin-Unverträglichkeit, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Wegen möglichen hepatotoxischen Effektes regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.
--	--



	<ul style="list-style-type: none"> • Gabe bei Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) und Kombination mit Insulin ist kontraindiziert. • Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.
Sonstige Sulfonylharnstoffe.	Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimpirid, Gliquidon nicht vor.
Glinide (Repaglinid, Nateglinid)	Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA _{1c} ist ausreichend belegt. Der langfristige Einfluss auf Morbidität und Letalität ist nicht untersucht. Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich.

← **Formatiert:** Nummerierung und Aufzählungszeichen



Hintergrundinformation und Evidenz

Wirksamkeits-Bewertungen

Alpha-Glucosidasehemmer

Die Wirkung der Alpha-Glucosidaseinhibitoren Acarbose und Miglitol beruht auf der Hemmung der Kohlenhydrat-spaltenden Enzyme des Magen-Darm-Traktes. Dadurch wird die Kohlenhydratabsorption verzögert [Lebovitz HE]^[12]. Die antihyperglykämische Wirkung ist akut am ehesten an dem verminderten Blutglucoseanstieg nach dem Frühstück abzulesen. Bei Langzeittherapie kommt es durch allmähliche Besserung der Insulinempfindlichkeit auch zu einer Abnahme der Nüchternblutglucosewerte Mertes G []. Da die Senkung des HbA_{1c} ohne Stimulation der Insulinsekretion erfolgt, treten bei Monotherapie keine Hypoglykämien auf und es kommt nicht zur Gewichtszunahme [Holman RR], [Lebovitz HE], [Hanefeld M]^[13], [Braun D], [Chiasson JL], [Hoffmann J], [Hoffmann J], [Coniff RE], [Hotta N], [Santeusanio F]. Sollte aufgrund einer zusätzlichen Medikation eine Hypoglykämie auftreten, ist nur Glucose (keine komplexen Kohlenhydrate!) als Antidot wirksam. Alpha-Glucosidaseinhibitoren können mit anderen oralen Antidiabetika und Insulin kombiniert werden und besitzen in der Kombination eine ähnliche HbA_{1c}-senkende Wirkung wie bei Monotherapie. Bei Langzeittherapie tritt kein Verlust der Wirksamkeit ein.

↑↑ Gut belegt ist die dosisabhängige Senkung der **postprandialen Hyperglykämie**.

Mehrere Untersuchungen zeigen auch, dass Acarbose signifikant den **Blutglucose-nüchternwert** und das **HbA_{1c}** reduziert [Holman RR],[Lebovitz HE].

Zur prognostischen Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie s. Seite 11. Zum **Ausmaß der Wirkung** von Acarbose auf Blutglucose und HbA_{1c} liegen unterschiedliche Angaben vor. In der UKPD-Studie wurde die Wirksamkeit von Acarbose an 1900 Patienten über 3 Jahre geprüft. In dieser großen Studie war die HbA_{1c} Senkung bei intention-to-treat-Analyse mit -0,2 % nicht signifikant, nur bei per-protocol-Analyse ergab sich mit -0,61 % eine statistische Signifikanz.

Die metaanalytische Auswertung mehrerer zumeist kleinerer und kürzerer Studien (durchschnittliche Fallzahl und Dauer: n = 84, 31 Wochen) [Lebovitz HE] erbrachte vergleichsweise größere Effekte als sie in der großen UKPD-Studie gefunden wurden. Es ergaben sich folgende Werte (Mittelwert und Bereich) HbA_{1c}: -0,90 % (-0,60 bis -1,3), nüchtern Blutglucose: -24 mg/dl (-15 bis -39), postprandiale Blutglucose: -54 mg/dl (-32 bis -89).

↑ Die Beeinflussung klinischer Endpunkte, wie z.B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Letalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist für Acarbose bislang nicht untersucht worden.

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn **unerwünschte Wirkungen** in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Sie sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Die Beschwerden beruhen meist auf zu hohen Anfangsdosierungen bzw.

zu schneller Dosissteigerung und lösen häufig Compliance-Probleme aus (58 % Therapieabbrüche in der UKPDS), die die großen Differenzen der HbA_{1c}-Senkung erklären. Die Überwachung von Leberparametern zur Erkennung von hepatischen Funktionsstörungen im 1. Jahr der Therapie wird an-geraten. Die Therapie mit Acarbose sollte stets mit der Dosis von 50 mg begonnen werden. Dosissteigerungen sind nur bei guter Verträglichkeit und nach frühestens 10 Tagen vorzusehen.

Zusammenfassung

Für die Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung der Surrogatparameter Blutglucose und HbA_{1c} ausreichend belegt. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Bei Monotherapie besteht kein Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. Acarbose kann mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin kombiniert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. **Acarbose kann gegeben werden, wenn die angestrebte Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglucosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden.**

Über **Miglitol** liegen ähnliche aber weniger umfangreiche Erfahrungen vor. [[Johnston PS](#)], [[Johnston PS](#)], [[Segal P](#)].

Metformin

Metformin bewirkt eine Senkung der Blutglucose und des HbA_{1c}, indem es vorwiegend die hepatische Glucoseproduktion hemmt und die periphere Glucoseverwertung verbessert [[Dunn CJ](#)]. Außerdem wurden günstige Einflüsse von Metformin auf die Dyslipoproteinämie [[Grant PJ](#)], [[Fanghanel G](#)], [[Riccio A](#)], [[Wu MS](#)] und die aktivierte Hämostase [[Grant PJ](#)] berichtet.

↑↑ Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselfparameter **Nüchternblutzucker** und **HbA_{1c}** bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt [[Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 28](#)], [[Campbell IW](#)], [[Dunn CJ](#)], [[Hermann LS](#)], [[Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 34](#)].

Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes erfolgt **ohne Steigerung der Insulinsekretion**, sodass es bei Monotherapie **nicht zu Hypoglykämien** und **nicht zur Gewichtszunahme** kommt, vielmehr in einem Teil der Fälle zur **Gewichtsabnahme**. Metformin verliert auch bei Langzeittherapie seine Wirksamkeit nicht. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes betrug in der UKPDS 0,6% [[Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 34](#)].

↑ Die [UKPDS 34](#) hat **bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern** unter Metformintherapie die **Senkung der Gesamtzahl diabetischer Komplikationen**, die **Reduktion von Myokardinfarkten** sowie eine **Senkung der diabetesbedingten und der Gesamtsterblichkeit** belegt. Im Gegensatz zur Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin ist die Gewichtszunahme bei intensiver Behandlung mit Metformin nicht gesteigert [[Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 34](#)].

Diese Eigenschaften machen Metformin zum Medikament der 1. Wahl für Typ 2-Diabetiker mit Adipositas.

Metformin kann mit anderen OAD und mit Insulin kombiniert werden und besitzt in der **Kombination** eine ähnlich große HbA_{1c}-senkende Wirkung wie bei Monotherapie. Die zusätzliche Gabe von **Metformin** bei mit **Glibenclamid** oder Chlorpropamid behandelten Patienten führte zu einer weiteren Senkung des HbA_{1c}, jedoch auch zu einem erhöhten Letalitätsrisiko [[Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 34](#)]. Da es sich hier um eine retrospektive Subgruppenanalyse handelt



und die Letalität in der Kontrollgruppe unerwartet niedrig war, ist die Aussagekraft dieses Befundes umstritten. Dementsprechend haben die Amerikanische und die Britische Diabetes Gesellschaft ausdrücklich darauf verzichtet, vor der Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen zu warnen. Inzwischen ist der Verdacht auf erhöhte Risiken durch eine weitere Untersuchung gestützt worden [Olsson J], die jedoch als Beobachtungsstudie auch nicht über die Beweiskraft verfügt, um eine Behandlungsempfehlung zweifelsfrei begründen zu können. Trotz dieser Unsicherheiten begründet diese Datenlage einen Verdacht, der zur Vorsicht bei der Kombination dieser Wirkstoffgruppen mahnt.

Die wichtigste **unerwünschte Wirkung** von Metformin besteht in der Entwicklung von **Laktatazidosen**, die selten auftreten, aber in einem hohen Prozentsatz letal verlaufen. Sie treten fast nur bei Missachtung der Kontraindikationen auf (Tabelle 10 a). Diese sind deshalb besonders streng zu beachten. Metformin besitzt zudem häufig reversible gastrointestinale Wirkungen, die durch den Einnahmemodus beeinflussbar sind (Anorexie, Nausea, Diarrhoe). Die Therapie soll mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Metformin soll zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen werden. Die maximale Wirkung tritt erst im Laufe einiger Tage ein. Dosissteigerungen sind langsam und nur bei guter Verträglichkeit durchzuführen. Auf Wechselwirkungen ist zu achten (Tabelle 10 a).

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas belegt. Daher und aufgrund fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien ist **Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1. Wahl. Metformin kann mit Insulin und anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden**, zur Kombination mit Sulfonylharnstoffen s. o.. **Kontraindikationen** sind wegen des Risikos von **letalen Laktatazidosen** besonders sorgfältig zu beachten.

Sulfonylharnstoffderivate (SH)

Sulfonylharnstoffe (Tabelle 10 b) stimulieren die Insulinsekretion („ β -zytrotrope Wirkung“) durch Blockade der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der B-Zellen. Dieser Wirkungsmechanismus birgt das Risiko von Hypoglykämien und führt in der Regel zu einer unerwünschten Gewichtszunahme.

Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen SH, die z. B. auch durch die Nieren- und Leberfunktion beeinflusst werden können, sind gut bekannt, doch besteht keine klare Beziehung zwischen der Pharmakokinetik und der Wirkungsdauer. Die Angaben der Tabelle 10 b zu diesem Merkmal sind deshalb nur Schätzdaten.

↑↑ Die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffen ist gut belegt. Bei Patienten unter Basistherapie kann durch intensiviertere Behandlung mit Glibenclamid eine Senkung des **HbA_{1c}**-Wertes um 0,7 % erreicht werden [Groop L], [Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 33]

↑ Die UKPDS 33 ergab bei intensivierter Behandlung mit Glibenclamid eine etwa 25 %ige Reduktion **mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen** im Vergleich zur konventionellen Therapie.

Chlorpropamid besaß in der UKPDS diese Wirkung nicht.

↑↑ Die Verminderung **makroangiopathischer Komplikationen** durch die intensiviertere Behandlung mit Sulfonylharnstoffen war nicht signifikant [Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 33].

Ein Wirkungsverlust im Behandlungsverlauf kommt vor (Sekundärversagen der SH-Therapie, s. Kapitel „Insulin“). Die **Kombination** von SH mit Acarbose und Insulin ist möglich. Zur **zusätzlichen Gabe von Metformin** bei Glibenclamidtherapie s. unter „Metformin“.

Die häufigsten **unerwünschten Wirkungen** sind Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, selten sind Hautreaktionen und Magen-Darm-Beschwerden. Die Gewichtszunahme liegt über derjenigen bei konventioneller Therapie [United Kingdom Prospective Diabetes Study Group], [Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 33]. **Hypoglykämien** können sehr protrahiert verlaufen. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien liegt bei intensivierter SH-Therapie < 1 pro 100 Behandlungsjahren [Turner R]. Hypoglykämien sind meist auf Therapiefehler zurückzuführen (Auslassen einer Mahlzeit, fälschliche Überdosierung, Alkoholgenuss u. a.). Sie beginnen oft schleichend und die Symptome können verkannt werden. Generell ist bei langwirkenden Substanzen das Risiko für Hypoglykämien größer als bei kurzwirkenden Substanzen [Berger W]. Patienten mit Hypoglykämie durch Langzeitpräparate müssen besonders sorgfältig und langdauernd in Beobachtung gehalten werden.

Sulfonylharnstoffe wurden aufgrund der mit Tolbutamid durchgeführten UGDP-Studie mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität in Verbindung gebracht [Climt CR], [Goldner MG]. Tier-experimentelle Untersuchungen legten später als möglichen Wirkungsmechanismus eine Blockade ATP-sensitiver kardialer Kaliumkanäle nahe, die zu einer verminderten Kardioprotektion (ischemic preconditioning) bei Hypoxie beitragen kann [Brady PA], [Engler RL]. Zu den kardiovaskulären Wirkungen der Sulfonylharnstoffe liegen einige z. T. jedoch widersprüchliche klinische Untersuchungen vor [Garratt KN], [Klamann A]. Aus den bisherigen Studien, insbesondere auch aus den Ergebnissen der großen UKPDS-Studie kann nicht geschlossen werden, dass bei Glibenclamidtherapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht²⁵. Ob bei Bestehen einer Ischämie ein kardioprotektiver Effekt durch die SH aufgehoben wird, ist nicht ausreichend untersucht, sodass keine begründete Empfehlung abgegeben werden kann¹³⁵.

Zusammenfassung

Die dosisabhängige Senkung der Blutglucose und des HbA_{1c} durch SH ist gut belegt.

Der Nutzen einer SH-Therapie für den Patienten (Mikroangiopathie, Summeder diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden. Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. SH erscheinen daher für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet. Die Wirksamkeit der SH kann im Behandlungsverlauf nachlassen. SH können mit Insulin und Alpha-Glucosidase-Inhibitoren kombiniert werden. Zur Kombination von Glibenclamid und Metformin s. Ausführungen unter „Metformin“.

Glinide

Repaglinid und **Nateglinid** sind nicht von den Sulfonylharnstoffen abgeleitete β -zytrotrope Substanzen. Sie bewirken wie die SH einen Verschluss der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle der B-Zelle [Fuhlendorf J]. Nach oraler Gabe der Glinide setzt die Wirkung innerhalb 1 Std. voll ein und ist nach 3-4 Stunden wieder abgeklungen [Owens DR], [Whitelaw DC]. Diese Eigenschaften führen bei präprandialer Einnahme zu einer mahlzeitgerechten blutglucosesenkenden Wirkung [Owens DR], [Hanefeld M], [Keilson L] und vermindern das Hypoglykämierisiko bei Wegfall einer Mahlzeit [Damsbo P]. Glinide können bis zu 4 x täglich vor den Hauptmahlzeiten gegeben werden, ohne dass es zur Akkumulation kommt. Die Kombination mit Metformin [Moses R] [Hirschberg Y], [Horton ES], und Insulin [Massi-Benedetti M] ist möglich. Zur prognostischen Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie.

↑ Repaglinid senkt die **Blutglucose** nüchtern und postprandial sowie den **HbA_{1c}**-Wert [Goldberg RB]. Die HbA_{1c} Senkung entspricht derjenigen durch Glibenclamid [Landgraf R], [Wolffenbuttel BHR], Gliclazid und Gliburid [Marbury T]

↔ Ergebnisse zu harten **klinischen Endpunkten** aus Langzeituntersuchungen liegen nicht vor.

Die **unerwünschten Wirkungen** ähneln nach Art und Häufigkeit denen der SH. UAW sind neben Hypoglykämien gastrointestinale Beschwerden und selten Sehstörungen, Anstieg der Leberenzyme und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut. In einjährigen Studien wurde keine Gewichtszunahme beobachtet.

**Zusammenfassung**

Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich. **Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit stützt sich allein auf Surrogatparameter.**

Erkenntnisse über die Wirkung auf „harte Endpunkte“ zum klinischen Nutzen liegen nicht vor. Während die Therapie mit SH und die konventionelle Insulintherapie die Einhaltung von vorgegebenen Diätregeln erfordern, ist mit Gliniden eine an den Ernährungsbedürfnissen orientierte, mahlzeitenbezogene orale Therapie möglich.

Thiazolidindione (Glitazone)

Thiazolidindione wie Rosiglitazon und Pioglitazon wirken als Liganden des Kernrezeptors PPAR γ (peroxisome-proliferator activated receptor- γ) und aktivieren so die Transkription von Genen, die am Glucose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit („Insulinsensitizer“) in Muskel, Fettgewebe und Leber. Sie führen zu einer Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion, Steigerung von Glucoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels. Sie sollen u. a. die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten fördern und die zur Arteriosklerose führende Proliferation glatter Muskelzellen der Arterienwand hemmen [Saltiel AR], [Ghazzi MN], [Grossmann SL], [Day C]. Thiazolidindione können mit SH oder Metformin kombiniert werden. Rosiglitazon und Pioglitazon sind in Deutschland nur für diese Kombinationstherapie zugelassen (s. Fachinformation). Die Therapie sollte stets mit der niedrigsten Einzeldosis begonnen werden. Es dauert in der Regel einige Wochen, bis der maximale Therapieeffekt eingetreten ist.

↑ Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der **Nüchternblutglucose** sowie einer signifikanten Senkung des **HbA_{1c}**. Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglucose und HbA_{1c} als unter Monotherapie [Fonseca V], [Hanefeld M].

↔ Die Beeinflussung **klinischer Endpunkte** wie Gesamt- oder diabetesbedingter Letalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist für Glitazone bislang nicht untersucht worden.

Glitazone besitzen z. T. schwerwiegende **unerwünschte Wirkungen**. Der erste Vertreter dieser Substanzklasse, Troglitazon wurde in den USA und Großbritannien wegen schwerer z. T. letaler **hepatotoxischer Komplikationen** vom Markt genommen. Rosiglitazon und Pioglitazon sollen nicht hepatotoxisch sein [Lebovitz HE], was aber das Auftreten von hepatischen Komplikationen nicht ausschließt [Ferman LM], [Al-Salman J], [Freid J], [Maeda K], [May LD], [Chase MP]. Dies gilt offenbar besonders bei Alkoholkonsum. Daher werden regelmäßige Leberenzymkontrollen angeraten. Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation dar.

Glitazone können zu **Flüssigkeitsretention** und **Ödemen** einschließlich Lungenödemen [Thomas ML], führen und dabei auch das Entstehen einer **Herzinsuffizienz** fördern. Höheres Alter, Herz- oder Niereninsuffizienz, gleichzeitige Gabe von Insulin oder nichtsteroidalen Antiphlogistika führen zu einem häufigeren Auftreten bzw. der Verstärkung einer Herzinsuffizienz unter Glitazonen. Daher sind die Gabe von Rosiglitazon bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), und die Kombination mit Insulin kontraindiziert.

Die **Gewichtszunahme** [Fonseca V] lässt sich aus den pharmakodynamischen Eigenschaften der Glitazone ableiten (s. o.). Langzeituntersuchungen müssen darüber Aufschluss geben, ob die Gewichtszunahme soweit führt, dass sie ihrerseits wiederum eine Insulinresistenz auslöst [Schoonjans K], [Barak Y], [Kubota N], [Rosen ED].

Als Ursachen für das erhöhte **Anämierisiko** werden die Flüssigkeitsretention und eine Zunahme der Fettzellen im Knochenmark diskutiert [Wolfe SM]. Die klinische Bedeutung der Wirkung auf Differenzierung und Entdifferenzierung verschiedener Zelltypen ist noch unklar.

Die Gabe von Rosiglitazon kann zur **Erhöhung des Serumcholesterins** (Gesamt-VLDL-, LDL-, aber auch von HDL-Cholesterin) führen. **Arzneimittelinteraktionen** s. Tabelle 10 c.

Zusammenfassung

Die zusätzliche Blutzucker- und HbA_{1c}-senkende Wirkung von Rosiglitazon und Pioglitazon ist für die in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit SH oder Metformin belegt. Obwohl die Glitazone mit einer Verminderung der Insulinresistenz und dem daraus ableitbaren Synergismus zu anderen Antidiabetika prinzipiell über einen attraktiven Wirkungsansatz verfügen, lassen sich zum klinischen Nutzen und



therapeutischen Stellenwert dieser Wirkstoffe endgültige Aussagen erst dann treffen, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.

Ersetzt durch 2. Auflage



4.3. Insulintherapie

Indikation
<p>Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels nach Ausschöpfung der Basistherapie und/oder oraler Antidiabetika zwingende Insulin-Indikation bei Ketonurie (außer Hungerazetonurie), fortschreitenden diabetesspezifischen Komplikationen, perioperativ (in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs), bei Diabetikerinnen mit Schwangerschaft (falls Normoglykämie durch Basistherapie nicht erreicht wird)</p> <p>Voraussetzung: Ernährungsberatung /Schulung mit Beginn der Insulintherapie Überprüfung oder (Beginn der) Unterweisung zur Blutglukoseselbstmessung vor Beginn der Insulintherapie</p>
Anwendung / Regime (Empfehlungen)
<p>Kombinationstherapie: Basalinsulin vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika konventionelle Insulintherapie (CT): Gabe von 2 Injektionen Insulin pro Tag; z.B. früh Mischinsuline (NPH-Insulin + schnellwirksames Insulin), abends NPH-Insulin prandiale Insulintherapie mit kurzwirkenden Insulinen zu den Hauptmahlzeiten intensivierte Insulintherapie (ICT) – (Trennung von mahlzeitenabhängigem Bolus - und bei Bedarf Basalinsulin) ist zu erwägen: um einen flexibleren Lebensstil mit wechselnden Aktivitäten zu erlauben wenn die Therapieziele mit anderen Maßnahmen nicht zu erreichen sind</p>
Wirksamkeits-Bewertung von Insulinen und Insulinanaloga (Angaben zu Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - s. Abschnitt 1.2.)
<p>Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor. Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie sowie das Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann. Die Akuttherapie mit einer Insulin-Glukose-Infusion bei Herzinfarkt und anschließende Insulingabe als blutglukosesenkende Therapie führt gegenüber Fortführung der blutglukosesenkenden Therapie wie zum Zeitpunkt des Herzinfarktes zu einer Reduktion der Sterblichkeit. Nach einem Herzinfarkt ist daher eine Insulintherapie einer anderen medikamentösen blutglukosesenkenden Therapie überlegen. Bei Anwendung von Insulin-Analoga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen.</p>
Dosierung
<p>Bei älteren Diabetikern sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern (bzw. bis zum Therapieabbruch infolge des Auftretens unerwünschter Wirkungen).</p>

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Hintergrundinformation und Evidenz

Insulin
 Obwohl bei der Diagnosestellung eines Typ 2 Diabetes mellitus in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, weil durch Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Insulinresistenz überwunden werden kann. Allerdings sind häufig sehr hohe Insulindosen erforderlich [Hayward RA]; [Williams G]. In der UKPDS wurde durch die intensivierte Insulintherapie der HbA_{1c}-Wert um 0,8% stärker gesenkt als bei konventioneller Therapie. Wenn durch Insulintherapie eine schwere Hyperglykämie beseitigt wird, kann es durch Nachlassen der Glucosetoxizität zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen [Andrews WJ]; [Garvey WT]. Ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein. Insulintherapie führt bei Typ 2 Diabetes mellitus zu antiatherogenen Veränderungen der Lipoproteine: Gesamttriglyzeride und VLDL sowie das Apoprotein B werden gesenkt, während die HDL und das HDL2-/HDL3-Verhältnis ansteigen [Taskinen M-R]; [Lindström T].

Insulintherapie birgt das Risiko von **Hypoglykämien** und unerwünschter **Gewichtszunahme** [UKPDS]; [Turner R]. Schwere Hypoglykämien kamen in der UKPDS 2,3-11 x pro 100 Patientenjahren vor [UKPDS]. Die Gewichtszunahme war in der UKPDS größer als bei allen anderen Therapieformen [UKPDS].



Insulin kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, SH, Acarbose oder Repaglinid gegeben werden.

↑ Durch Insulintherapie kann eine Senkung des **HbA_{1c}-Wertes** um etwa 10 % erreicht werden [UKPDS].

↑↑ Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko **mikrovaskulärer Komplikationen** [UKPDS] und der **Neuropathie** [Ohkubo Y] im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann.

↑↑ Eine Reduktion **kardiovaskulärer Ereignisse** durch Insulintherapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden [UKPDS].

Indikation

Die Indikation zur primären Insulintherapie ist die gleiche wie zur Therapie mit OAD (s. S. 19). Es gibt **keinen Hinweis darauf, dass die primäre Insulinmonotherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.**

Häufig wird die Indikation zur Insulintherapie bei einem Versagen der Therapie mit OAD gestellt. Dieses kommt wegen der regelhaft eintretenden Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung [Turner R] oft vor. Es ist bei SH-Therapie mit einer Häufigkeit von 5-8 % pro Jahr zu erwarten [Pfeiffer EF]; [Shen SW]; [Haupt E]; [Thoelke H] und scheint bevorzugt bei Adipositas [Yki-Järvinen H] vorzukommen. In diesen Fällen ist es naheliegend, zunächst sinnvolle Kombinationen von OAD zu testen. Manche Autoren ziehen es vor, sofort Insulin zu geben [Bruns W]. Kontrollierte Studien zu dieser Entscheidung gibt es nicht.

Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung

- ein **LADA** (latent autoimmune diabetes in adults) [Groop LC]; [Niskanen L]; [Sarlund H]; [Hofker-Nielsen O] ist, der die bei Typ 1 Diabetes mellitus indizierte Insulintherapie erfordert,

- ob eine **vorübergehende Ursache** des OAD-Versagens (**Infekte, asymptomatischer Myokardinfarkt**) oder

- ein **echtes OAD-Versagen** vorliegt.

Davon hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit OAD durchgeführt werden soll. Letztere bietet gegenüber der Monotherapie Vorteile: Die Anwendung des Insulins ist einfacher als bei Monotherapie, da bei letzterer meist nur eine intensivierte Therapie zum gewünschten Erfolg führt. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko meist niedrig, Insulin kann eingespart und die Gewichtszunahme kann verhindert werden, wenn Insulin mit Metformin kombiniert wird [UKPDS]; [UKPDS]; [Yki-Järvinen H].

Präparate

Heute werden fast nur noch Humaninsuline und neuerdings daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Sie lassen sich in fünf Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden (Tabelle).

Tabelle Insuline, Wirkungskinetik, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Substanz/-gruppe	Wirkung	
	Eintritt (h)	Dauer (h)
Schnell wirkende Insulinanaloga		
Insulin-lispro	0-¼	3-4
Insulin-aspart	0-¼	3-4
Normalinsulin	¼-½	5-7
NPH Insulin	1-2	12-20
Langwirkende Insulinanaloga		
Insulin Glargin		ca. 24
Mischinsuline	¼-1	12-20

UAW:

Hypoglykämien, Induktion einer Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien

(hypoglycemic unawareness), Überempfindlichkeitsreaktion (gegen Begleitstoffe, sehr selten gegen Insulin), Refraktionsanomalien, Insulinödeme

IA:

Wirkung verstärkend: orale Antidiabetika, Octeotrid, MAO-Hemmer, Anabolika, Alpharezeptorenblocker, Amphetamine, Phosphamide, Fluoxetin, Methyldopa, Captopril, Enalapril, Tetrazyclin, Tritoquali, Alkohol.

Wirkung abschwächend: Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Danazol, Diazoxid, Chlorprothixen, Heparin, Lithiumcarbonat, trizyklische Antidepressiva.

Wechselhafte Wirkung: Alkohol, Reserpin, Salizylsäurederivate, Laxanzienabusus

KI:

keine

Es gibt zahlreiche praktisch gleichwertige Präparate von humanem **Normalinsulin** mit einer Wirkdauer (bei subkutaner Injektion) von etwa 0,5-7 Std., Verzögerungsinsulin (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH) mit einer Wirkdauer von etwa 1-18 Std. und der Kombination dieser Insuline.

Die Insulinsubstitution sollte idealerweise die endogene Insulinsekretion imitieren. Diese besteht physiologischerweise in einem sehr schnellen Anstieg des Insulins im Blut bei Nahrungsaufnahme und einem raschen Abfall nach der Mahlzeit, sodass nach etwa 3-4 Stunden der Basalwert wieder erreicht ist. Dieser wird durch eine weitgehend konstante, vom zirkadianen Rhythmus und der Körperarbeit abhängige Basalsekretion aufrecht erhalten.

Die Kinetik des subkutan injizierten Normalinsulins unterscheidet sich deutlich von der physiologischen Insulinsekretion. Seine Wirkung setzt wesentlich langsamer ein, als die physiologische Frühsekretion nach Nahrungsreiz und hält um Stunden länger an als die physiologische Sekretion. Durch Einführen eines Spritz-Ess-Abstandes (Insulininjektion zeitlich vor der Nahrungsaufnahme) von meist 30-45 Minuten kann der Wirkungseintritt auf den Beginn der Mahlzeit eingestellt werden. Es bleibt aber der träge Anstieg des Plasmainsulins und die stark verlängerte Wirkung, die häufig eine Zwischenmahlzeit nach etwa 3-4 Std. erzwingt, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

Einen pharmakokinetischen Vorteil bieten hier die **Insulinanaloga Insulin-lispro und Insulin-aspart**, die bei Gabe unmittelbar vor den Mahlzeiten die postprandialen Blutglucose-Spitzen ebenso gut oder besser senken als Normalinsulin, das mit einem Spritz-Ess-Abstand von 15-30 Minuten gegeben wurde [Anderson JH]; [Anderson JH]. Zur prognostischen Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie s. Seite 11.

↑↑ Die vorteilhafte Pharmakokinetik von Insulin-aspart und -lispro führt zu einer verbesserten **postprandialen Glucosesenkung** bei Diabetes mellitus Typ 2, jedoch nicht zu günstigeren HbA_{1c}-Werten im Vergleich zu Normalinsulin [Anderson JM]; [Heinemann L]; [Shukle VK]; [Davey P].

↔ Ob durch Therapie mit Insulinanaloga die Langzeitprognose günstig beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Untersuchungen zu

klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur Letalität liegen nicht vor.

Unter Therapie mit Insulin-lispro war in den meisten Studien die Häufigkeit leichter **Hypoglykämien** geringer. Die Mehrzahl der Studien zeigte dagegen keine Reduktion im Auftreten schwerer Hypoglykämien, was jedoch auch methodisch bedingt sein könnte [Heinemann L], da die kombinierte Auswertung der Studien zu einem signifikanten Unterschied führte [Brunelle RL]; [Brunelle RL]. Die Bindung der Insulinanaloga an den Rezeptor des Wachstumsfaktors IGF-I (insulin-like growth factor-I) wurde mit mitogenen Effekten z. B. bei mikrovaskulären diabetischen Veränderungen wie der diabetischen Retinopathie, aber auch mit der Entstehung von Neoplasien in Zusammenhang gebracht [Kurtzhals P]. Es liegen jedoch für Insulin-Lispro keine Erkenntnisse vor, die auf ein vermehrtes Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen hinweisen [Krause T].

Verzögerungsinsuline sind ursprünglich entwickelt worden, um täglich mehrmalige Insulinspritzen zu ersparen. Sie sollten in der Lage sein, die Insulin-Basalsekretion zu imitieren. NPH Insulin ist dafür aber nur bedingt geeignet, weil es ein eindeutiges Wirkungsmaximum mehrere Stunden nach der Injektion aufweist. Diese Eigenschaft ist für das Risiko nächtlicher Hypoglykämien verantwortlich. Eine NPH Injektion spät vor dem Zubettgehen kann häufig das Problem lösen (s. u.). Das neue **Insulin-Analogon Glargin** besitzt eine über 24 Stunden anhaltende Wirkung ohne ein ausgeprägtes Wirkungsmaximum aufzuweisen. Erste klinische Studien zum Typ 2 Diabetes weisen auf eine dem NPH-Insulin vergleichbare blutzuckersenkende Wirkung [EMEA] und eine verminderte Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien [Yki-Jarvinen H] unter Insulin Glargin hin. Weitere klinische Studien sind erforderlich um zu zeigen, ob es auch zu einer verbesserten Stoffwechsellage und zu einer Reduktion klinischer Endpunkte kommt. Dabei ist auch anderen Sicherheitsaspekten Rechnung zu tragen. Beobachtungen über eine schnellere Progression der diabetischen Retinopathie wurden mit einem erhöhten mitogenen Potential [Kurtzhals P] von Insulin Glargin in Zusammenhang gebracht. Langzeituntersuchungen, die

über diese wichtige Frage u. a. mögliche Folgewirkungen einer erhöhten Mitogenität Auskunft geben, sind daher erforderlich, bevor eine gesicherte Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen werden kann [Bולי GB].

Mischinsuline sind Kombinationen von NPH Insulin und Normalinsulin im Mischungsverhältnis von 90 -50 % NPH zu 10-50 % Normalinsulin. Neuerdings werden anstelle von Normalinsulin auch die Insulinanaloge Lispro und Aspart Insulin mit NPH Insulin gemischt. Die Wirkungskinetiken beider Insuline bleiben unabhängig von einander erhalten und führen zu einem synergistischen Effekt.

Die Anwendung **inhalativer Insuline** befindet sich noch im Experimentalstadium. Erste orientierende Studien zum Diabetes Typ I und II erbrachten vergleichbare Blutzuckerprofile und HbA_{1c}-Werte wie die injizierten Vergleichsinsuline [Cefalu WT]; [Gale EAM]. Die Notwendigkeit spezieller Inhalationsgeräte, deutlich höhere Insulindosen, die notwendig sind um ausreichende transpulmonale Plasmakonzentrationen zu erreichen und zahlreiche andere Probleme sind noch ungelöst.

Therapieregime

In der Therapie können die konventionelle und verschiedene Formen der intensivierten Insulintherapie unterschieden werden. Die bei Typ 1 Diabetes mellitus eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe spielt bei Typ 2 Diabetes mellitus praktisch keine Rolle.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss in jedem Fall der Patient besonders geschult und die zuverlässige Blutglucoseselbstkontrolle praktiziert und dokumentiert werden. Die Insulintherapie ist heute durch Injektionshilfen wesentlich vereinfacht worden. Sie kann durch den erfahrenen Arzt ambulant eingeleitet werden [Wolffenbüttel BHR]; [Hayward RA]. Häufig ist aber die stationäre Therapieeinleitung gerechtfertigt, weil sie dem Patienten weniger Verantwortung auferlegt, ihm ein größeres Sicherheitsgefühl gibt und u. U. sicherer und schneller erfolgreich ist.

Konventionelle Therapie (CT)

Die Insulintherapie des Typ 2 Diabetes mellitus wird heute meist noch als konventionelle Therapie (CT) begonnen. Darunter versteht man eine Behandlung mit Verzögerungs- bzw. Mischinsulinen, die 1 oder 2 mal täglich gegeben werden. Diese Therapie erfordert 1-2 x täglich eine Stoffwechselkontrolle. Der Arzt legt die Dosis und den Zeitpunkt der Insulinspritze sowie Zeit und Menge der Nahrung und den Tagesablauf fest. In der Regel werden 2/3 der Tagesdosis als Mischinsulin (z. B. 30 % Normal-, 70 % NPH Insulin) morgens ca. 30 min. vor dem Frühstück und 1/3 der Tagesdosis als NPH-Insulin vor dem zu Bett gehen gespritzt. Insulin Glargin vor dem Abendessen könnte hier eine Alternative darstellen. Die morgendliche Spritze erzwingt die Beachtung des Spritz-Ess-Abstandes und in der Regel eine Zwischenmahlzeit nach 3-4 Stunden. Verschiedene Varianten der CT sind möglich.

Der Patient muss sich an die Anordnungen halten und auf Spontaneität im Tagesablauf sowie Korrekturen der aktuellen Stoffwechsellage verzichten. Abgesehen davon, dass die CT den heutigen Vorstellungen von selbstbestimmten Patienten und von der ärztlichen Begleitung des Diabetikers nicht mehr entspricht, ist sie auch nur selten erfolgreich (s. u.). Sie ist nur zu rechtfertigen, wenn sie beim einzelnen Patienten erwiesenermaßen zur Erreichung der Therapieziele führt und die Lebensqualität nicht beeinträchtigt oder wenn die psychosozialen Verhältnisse keine andere Therapie zulassen.

Intensivierte Insulintherapie ICT

Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) richtet sich die Insulingabe nach der aktuellen Stoffwechsellage, dem Tagesablauf und der Ernährung. Um den unter wechselnden Umständen schwankenden Insulinbedarf angemessen zu decken, müssen die aktuelle Stoffwechsellage, die geplante Ernährung und Körperarbeit bekannt sein. Diese Therapie sollte im Interesse des Patienten möglichst stationär eingeleitet und trainiert werden. Sie setzt gut geschulte und motivierte Patienten voraus, die zur Kooperation und Übernahme von Eigenverantwortung bereit und fähig sind. **Die intensivierte Insulintherapie bietet die beste Chance für eine gute bis sehr gute Stoffwechseleinstellung bei optimaler Freiheit der Lebensgestaltung, erfordert aber auf Seiten des Patienten einen Einsatz, den nicht alle erbringen können oder wollen.**

Die ICT wird am besten nach dem **Basis-Bolus-Konzept** durchgeführt. Dabei werden etwa 50 % des Insulintagesbedarfs als Basis gegeben (NPH Insulin in 2-3 Einzeldosen oder Insulin Glargin). Der Rest wird als Normalinsulin, oder als Insulinanalogon (Insulin-lispro bzw. -aspart) in Einzeldosen zu den Mahlzeiten oder zur Korrektur von Hyperglykämien gegeben. Daraus ergibt sich, dass bis zur stabilen Stoffwechseleinstellung Blutglucoseselbstkontrollen mehrmals täglich, mindestens vor jeder Spritze durchgeführt werden müssen. Manchmal kann auf das Basisinsulin auch verzichtet und allein mit Bolusgaben eine gute Einstellung erreicht werden.

Kombination von OAD und Insulin

Als Alternative zur Insulinmonotherapie ist bei OAD-Versagen die Kombination von OAD und Insulin möglich. Umfangreiche Erfahrungen liegen mit SH vor. Wenn postprandiale Hyperglykämien das Problem darstellen, kann die morgendliche Gabe von OAD durch Insulin ersetzt werden, wobei sowohl die Gabe von Mischinsulinen als auch von Normalinsulin (bzw. schnell wirkenden Insulinanaloga) im Sinne einer intensivierten Therapie praktiziert wird [Landstedt-Hallin L]. Bei Nüchtern-Hyperglykämie wird NPH Insulin zum Abendessen oder vor dem Schlafengehen empfohlen, wobei die OAD am Tage weiter eingenommen werden [Yki-Järvinen H], [Chow C-C], [Clauson P] [Riddle MC], [Miller JL], [Riddle MC], [Taskinen MR].

Es zeigte sich, dass in der Hand des Erfahrenen mit allen erwähnten Kombinationen einschließlich der ICT eine



Verbesserung der Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann, ohne das Risiko für Hypoglykämien wesentlich zu erhöhen [Yki-Järvinen H], [Chow C-C], [Groop LC], [Soneru IL], [Puhakainan I] .

Bei Vergleichsuntersuchungen [Abaira C], [Bailey S], [Lebowitz HE], [Lotz N] waren die HbA1c-Senkung und die Senkung postprandialer BG-Spitzen ähnlich. In Langzeituntersuchungen war die intensivierete Insulinmonotherapie nur vorübergehend überlegen²⁰³.

Allerdings kommt es bei der Insulintherapie ohne Diätmaßnahmen zur Gewichtszunahme, die nur durch Kombination mit Metformin verhindert werden kann (s. o.).

Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie bestehen darin, dass für gleiche Stoffwechselergebnisse bei der Kombinationsbehandlung weniger Insulin gebraucht wird bzw. dass bei gleicher Insulinmenge die Nüchtern-BG und HbA1c-Werte etwas günstiger liegen. Auch das Gewichtsverhalten war bei der Kombinationstherapie etwas günstiger [Yki-Järvinen]. Eine normnahe Einstellung wird aber ohne intensivierete Therapie nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle erreicht [Chow CC], [Lotz N], [Pugh JA] .

Daraus folgt, dass der behandelnde Arzt auf die Therapie zurückgreifen sollte, die nach seinem pathophysiologischen Verständnis richtig ist, mit der er Erfahrungen besitzt und die der Kooperativität des Patienten gerecht wird. Wenn die begründeten, individuellen Zielwerte des HbA1c über zwei Quartale nicht erreicht werden, ist die Überweisung zu einer Spezialsprechstunde bzw. einem Diabeteszentrum indiziert. Bei ausreichender Dosierung ist Insulin immer wirksam. Die antidiabetische und prognostisch günstige Wirksamkeit der HbA1c senkenden Therapie ist gut belegt. Die primäre Insulintherapie ist hinsichtlich der Langzeitprognose und der Güte der Stoffwechseleinstellung einer Primärtherapie mit OAD jedoch nicht überlegen. Das Hauptrisiko sind Hypoglykämien, unerwünscht ist die Gewichtszunahme, die aber durch Kombination mit Metformin reduziert werden kann.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Basistherapie und OAD ist Insulin im Rahmen einer Kombinationstherapie, u. U. auch einer intensivierten Insulinmonotherapie, unverzichtbar.



5. Untersuchungen auf Begleiterkrankungen / Komplikationen

in Anlehnung an den „Gesundheits-Paß Diabetes DDG“

Makro- und Mikrovaskuläres Gesamtrisiko	Typ 2 Diabetiker haben besonders bei Hypertonie, Dyslipoproteinämie und / oder Manifestation deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko. Es ist deshalb jährlich (bei pathologischen Befunden häufiger) auf das vaskuläre Risiko zu untersuchen.
Nierenkomplikationen	Bei allen Diabetikern sollen bei Erstdiagnose und dann jährlich die Urin-Albumin-Ausscheidung kontrolliert werden.



Augenkomplikationen	Alle Diabetiker sollen systematisch auf diabetische Augenkomplikationen unter		
	31	Management of Type 2 Diabetes - management of blood pressure and blood lipids (Guideline H)	NICE (GB) - National Institute for Clinical Excellence
			Cardiovascular Disorder -General Cardiovascular Disorder Endocrinological Metabolic Disorder -Diabetes
	32	Management of Type 2 Diabetes - Renal Disease, prevention and early management (Guideline F)	NICE (GB) - National Institute for Clinical Excellence
	33	Management of Type 2 Diabetes - retinopathy (Guideline E)	NICE (GB) - National Institute for Clinical Excellence
34	Monitoring of patient with type 2 diabetes, excluding the monitoring of complications	ANAES (FR) - National Agency for Accreditation and Evaluation in Health	
© 2004 - BÄK - AWMF - KBV - AkdÄ - DDG - FDS - DGIM - ÄZQ	35	Nat. Disease	AQuMed / 37

Ersetzt durch 2. Auflage



Neuropathie	Alle Diabetiker sollen jährlich auf das Vorliegen einer Neuropathie untersucht werden.
Diabetisches Fußsyndrom	Alle Diabetiker sollen regelmäßig auf Fußkomplikationen untersucht werden.
Depression	Alle Diabetiker sollen auf das Vorliegen einer Depression untersucht werden und ggfs. eine ei

Makrovaskuläres Gesamtrisiko für Diabetiker mit arterieller Hypertonie mit/ohne manifeste assoziierte Erkrankung:

	Blutdruck (mmHg)		
Manifeste assoziierte Erkrankungen	140-159 systolisch oder 90-99 diastolisch	160-179 systolisch oder 100-110 diastolisch	≥180 systolisch oder ≥110 diastolisch
Nein	hohes Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
Ja	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Kommentar

Anhand der Risikogruppe lässt sich die ungefähre Wahrscheinlichkeit (das absolute Risiko, AR), innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, ermitteln:

Absolutes Risiko, innerhalb von 10 Jahren einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt zu erleiden

hohes Risiko	20 – 30 %
sehr hohes Risiko	mehr als 30 %

Für Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 140 mmHg kann ein 10-Jahres-Risiko unter 20 % angenommen werden.

Zur Reduktion des Risikos für einen Schlaganfall bei Typ 2 Diabetes stehen die Senkung erhöhter Blutdruckwerte und die Antikoagulation bei Vorhofflimmern zur Verfügung.

Das makro- / mikrovaskuläre Risiko ist bei Patienten mit persistierender Mikro-/Makroalbuminurie besonders hoch.

Ähnliche epidemiologische Zusammenhänge bestehen für die Qualität der Diabetes-Einstellung, die Dyslipoproteinämie und Rauchgewohnheiten



6. Herzkreislauf-Erkrankungen bei Diabetikern

Beeinflussbare Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • Hypertonie • Hyperglykämie • Dyslipoproteinämie 	Die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität von Diabetikern ist 2 bis 6 mal höher als die der allgemeinen Bevölkerung. Herzinfarkte mit tödlichem Ausgang sind bei Diabetikern häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung. Dabei manifestiert sich der Herzinfarkt bei Diabetikern häufig als schmerzloser („stumme“) Infarkt.
↓	Primärprävention
Raucher-Entwöhnung	Eine „Raucher-Entwöhnung“ ist einzuleiten.
Senkung des Blutdrucks	Aggressive Blutdrucksenkung durch Lebensstil-Maßnahmen und Arzneimitteltherapie. Als Antihypertensiva der ersten Wahl ACE-Hemmer erwägen (vgl. Nephropathie).
Normnahe Blutglukose-Einstellung	Bei übergewichtigen Personen und fehlenden Kontraindikationen Metformin als orales Antidiabetikum der ersten Wahl erwägen.
Lipidsenkende Therapie	Bei Typ 2 Diabetikern sind nicht medikamentöse und gegebenenfalls medikamentöse Maßnahmen zur Lipidsenkung zu erwägen.
Thrombozyten-Aggregationshemmung	Bei Typ 2 Diabetikern mit einem oder mehreren der o.a. kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Gabe von z.B. niedrigdosierter Azetylsalicylsäure zu erwägen.
Management der manifesten KHK bei Diabetes mellitus	↓
Intensivierte Insulin-Therapie nach Herzinfarkt	Beim akuten Herzinfarkt sollte auf möglichst rasche Thrombolyse auch bei diabetischer Retinopathie nicht verzichtet werden. Diabetes stellt keine Kontraindikation für kardioselektive β -Blocker dar. Bei der Indikationsstellung zur Koronarangiographie ist zu berücksichtigen, dass Diabetiker häufiger asymptomatische Verläufe der koronaren Herzkrankheit haben. Außerdem ist das Letalitätsrisiko bei Bypass-Op und Angioplastien erhöht.
Thrombolyse und andere revaskularisierende Maßnahmen nach Herzinfarkt	
Langzeittherapie mit ASS bei KHK	
Kardioselektive β-Blocker -Therapie nach Herzinfarkt	
ACE-Hemmer nach Herzinfarkt / bei Herzinsuffizienz (innerhalb von 48 Stunden nach Infarktbeginn bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion)	
Lipidsenkende Therapie - mit Zielwert LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl. Bei medikamentöser Behandlung ist eine Statintherapie zu bevorzugen.	

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen



7. Diabetische Nephropathie

<p>Beeinflussbare Risikofaktoren</p>	<p>Vorsorgeuntersuchungen</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglykämie • Hypertonie • Rauchen • erhöhte Eiweiß-Zufuhr 	<p>Bei allen Diabetikern sollten zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation sowie danach regelmäßig – in jährlichen Abständen – Urin-Albumin-Konzentration sowie Serum-Kreatinin bestimmt werden. Die Bestimmung der Albuminurie sollte aus dem ersten Morgenurin erfolgen. Ein auffälliges Ergebnis sollte ohne Verzögerung durch eine weitere Analyse überprüft werden.</p>
<p>↓</p>	
<p>Prävention der diabetischen Nephropathie</p>	<p>Zur Reduktion des Nephropathie-Risikos sollte bei allen Diabetikern normnahe Blutglukose- und Blutdruckeinstellung angestrebt werden.</p>
<p>↓</p>	
<p>Definition Mikroalbuminurie</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Urin-Albumin-Ausscheidung zwischen 30 und 300 mg / 24 h (20 – 200 µg / min bzw. 20-200 mg / l)– oder als • Urin-Albumin / Urin-Kreatinin-Quotient (ACR) > 2,5 (3,5) mg / mmol Urin-Kreatinin - Männer (Frauen). • Erstes Anzeichen für diabetische Nephropathie; prädiktiver Indikator für erhöhte Gesamt-Letalität, kardiovaskuläre Letalität und Morbidität, terminales Nierenversagen <p>Diabetische Nephropathie bei gleichzeitiger diab. Retinopathie: (erhöhte Albuminurie > 300 mg/Tag mit oder ohne erhöhtem Urin-Albumin:Kreatinin-Quotienten) weist auf ein fortgeschrittenes Stadium der diabetischen Nephropathie hin und korreliert noch stärker mit erhöhter Gesamt-Letalität, kardiovaskulärer Letalität und Morbidität, sowie terminalem Nierenversagen als isolierte Mikroalbuminurie.</p>	<p>Behandlung der diabetischen Nephropathie</p> <p>Bei allen Diabetikern sollte eine Blutdruckeinstellung < 130 / < 80 mm Hg angestrebt werden.</p> <p>Bei Patienten mit Mikroalbuminurie oder Proteinurie sollte eine Therapie mit ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) begonnen werden.</p> <p>Bei diabetischer Nephropathie sollte eine Therapie mit niedrigdosierter Azetylsalizylsäure eingeleitet werden.</p> <p>Die konsiliarische Mitbetreuung durch den Nephrologen sollte erfolgen bei :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR-Werten > 140/90 mmHg trotz therapeutischer Intervention des Diabetologen und des Hausarztes • persistierender Proteinurie > 0,3 g/Tag mit Hypertonie (diabetische Nephropathie Stadium IV) • Erhöhung des Kreatininwertes > 135 - 180 µmol/l (1,5 – 2,0mg/dl)

← - - - - **Formatiert:** Nummerierung und Aufzählungszeichen

← - - - - **Formatiert:** Nummerierung und Aufzählungszeichen

← - - - - **Formatiert:** Nummerierung und Aufzählungszeichen



8. Augenkomplicationen bei Diabetes mellitus

Bis zu 40 % aller Typ 2 Diabetiker haben bei Erstdiagnose eine Retinopathie, bei 4 – 8 % mit drohendem Sehverlust.	Beeinflussbare Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> • <u> </u>Hyperglykämie • <u> </u>Hypertonie
Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren muss ein Diabetiker als Hochrisiko-Patient für das Entstehen einer Augenerkrankung eingestuft werden.	
Schnelle Blutglukosesenkung kann zu kurzzeitiger Verschlechterung der diabetischen Ophthalmopathie führen.	
Vor signifikanter Blutglukosesenkung soll eine mit drohendem Sehverlust einhergehende diab. Ophthalmopathie stabilisiert werden.	

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Screening	Alle Typ 2 Diabetiker sollen ab Diagnosestellung jährlich einem systematischen Retinopathie-Screening unterzogen werden.
	Untersucht werden müssen: Sehschärfe, vorderer Augenabschnitt, Augendruck (bei schwerer nicht-proliferativer oder proliferativer Retinopathie, bei Rubeosis iridis), Augenhintergrund mit binokular-bimikroskopischer Fundoskopie in Mydriasis.
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Optimierung des Risikoprofils • Neben der erforderlichen fachspezifischen ophthalmologischen Behandlung ist beim Management folgendes zu berücksichtigen:
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Sehverbinderung sollen mit entsprechenden organisatorischen und sozialen Hilfen, sowie mit Schulungen versorgt werden. • Katarakterkrankungen sind bei Typ 2 Diabetikern häufiger ursächlich für Beeinträchtigungen des Sehvermögens als Retinopathien. • Eine Kataraktentfernung sollte nicht verzögert werden.



9. Diabetisches Fußsyndrom

Formeneinteilung nach vorrangiger Ursache		Risikofaktoren	
1. Angiopathische Fußläsion (z. B. kalte Zehen) 2. Neuropathische Fußläsion (warme, trockene Haut, Krallen-, Hammerzehen) 3. Gemischte Form (angioneuropathische Fußläsion)		<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathie • Periphere arterielle Verschlusskrankheit 	
Schweregrade der Fußläsionen nach Wagner		Prädisponierend sind: vorausgegangene Ulzerationen, vorausgegangene Amputationen, das Auftreten von Kallus, Deformationen der Gelenke, Sehstörungen und Bewegungsstörungen, mangelnde Fußpflege.	
Grad 0: Risikofuß ohne Läsion Grad 1: oberflächliches Ulkus mit potenzieller Infektionsgefahr Grad 2: tiefes, gelenknah infiziertes Ulkus Grad 3: penetrierende Infektion mit Knochenbeteiligung Grad 4: begrenzte Vorfuß- oder Fersennekrose Grad 5: Nekrose des Fußes			
Risiko-Erfassung bei Diabetischem Fußsyndrom			
Patienten mit Diabetes mellitus sollten jährlich auf Neuropathie, Ischämie und Fußdeformationen untersucht werden (bei pathologischem Befund häufiger)			
Die Patienten-Betreuung sollte entsprechend folgender Symptome / Krankheitszeichen erfolgen			
<ul style="list-style-type: none"> • Normale Empfindungen UND • gute Pulse • keine früheren Geschwüre • keine deformierten Füße • normales Sehvermögen 	Einer der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Sensibilität (oder frühere Gefäß-Operation) • signifikante Sehbeeinträchtigung • körperliche Behinderung (z. B. Schlaganfall, Übergewicht) 	Einer der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> • frühere neuropathische / ischämische Geschwüre • fehlende Pulse und Neuropathie • Kallus mit Risikofaktoren (fehlende Pulse, Neuropathie, deformierte Füße) • frühere Amputationen 	<ul style="list-style-type: none"> • vorhandenes Fußgeschwür • schmerzhafte und schwer kontrollierbare Neuropathie
▼	▼	▼	▼
GERINGES RISIKO	MITTLERES RISIKO	HOHES RISIKO	AKTIVE FUSS-ERKRANKUNG
Regelmäßige, spezielle Fußpflege nicht notwendig (außer bei außergewöhnlichen Umständen). Patienten können ihre Nagelpflege nach angemessener Schulung selbst durchführen. Einmal im Quartal Inspektion. Jährlich gründliche Fußuntersuchung.	Regelmäßige allgemeine Fußpflege (alle 4-12 Wochen). Einmal im Quartal Inspektion sowie jährlich gründliche Untersuchung der Füße.	Auf Diabetes spezialisierte Fußpflege. Einmal im Quartal Inspektion sowie jährlich gründliche Untersuchung der Füße.	Wenn bei diabetischem Fußsyndrom die zur Heilung notwendige Entlastung der betroffenen Extremität unter ambulanten Bedingungen nicht erreichbar: Indikation zur stationären Betreuung durch ein Diabetes-Team.
Außerdem soll bei Patienten mit einem der folgenden Symptome von Ischämie oder Infektion eine Einweisung in eine Einrichtung mit einem spezialisierten multidisziplinären diabetologischen Team erfolgen.			
KRITISCHE ISCHÄMIE		SCHWERE INFektion	
<ul style="list-style-type: none"> • Ruhe- oder nächtlicher Schmerz • bläuliche /marmorierte Füße • Rötung beim Herunterhängen • ischämische Ulzeration • Gangrän 		<ul style="list-style-type: none"> • Abszess • Phlegmone 	

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen



Ersetzt durch 2. Auflage



Allgemeine Maßnahmen zur Prävention / Behandlung von Diabetischem Fußsyndrom	
<p>Alle Diabetiker müssen auf Fußerkrankungen untersucht werden.</p> <p>Allen Diabetikern sollte eine strukturierte Fußbehandlung zur Verfügung stehen.</p> <p>Fußpflege-Schulungen sind Bestandteil der multidisziplinären Diabetiker-Betreuung.</p>	<p>Multidisziplinäres Team</p> <p>z.B. Diabetologe und spezialisierte Krankenschwester, Podologe, Orthopädieschuhmacher, Orthopäde, Gefäßchirurg, Fußchirurg, Radiologe</p>
<p>Schuhwerk</p> <p>Der Druck auf die Fußsohle in gewöhnlichen Schuhen ist demjenigen beim Barfußgehen vergleichbar.</p> <p>Patienten mit diabetischer Fußerkrankungen sollten eher qualitativ hochwertige Schuhe mit individuell adaptierter Weichbetteinlage als einfache Schuhe tragen.</p> <p>Zur Vermeidung von Kallusbildung oder Ulcus-Rezidiv sollten semiorthopädische Schuhe oder entsprechende Einlagen benutzt werden.</p>	<p>Druckentlastung</p> <p>Patienten mit Druckgeschwüren müssen zur Verbesserung der Heilungsrate mit entsprechenden Hilfsmitteln behandelt werden.</p> <p>Angioplastie / gefäßchirurgische Revaskularisierung</p> <p>Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit muss eine Arterien-Rekonstruktion in Erwägung gezogen werden.</p>
<p>Nichtmedikamentöse / medikamentöse Therapie</p> <p>Die Behandlung eines infizierten diabetischen Fußes soll mit einer systemischen Gabe eines Breit-Spektrum-Antibiotikum in Verbindung mit der entsprechenden Wundversorgung („Wundtoilette“) begonnen werden.</p> <p>Modifikation der Antibiose entsprechend bakteriologischen und klinischen Befunden.</p> <p>Bei nicht adäquatem Heilungsprozess ist die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum erforderlich.</p>	<p>Charcot-Fuß</p> <p>Beim Charcot-Fuß (diabetische Osteoarthropathie) handelt es sich um einen neuro-arthropathischen Prozess mit Osteoporose, Frakturen, akuten Entzündungen und Fußdeformation.</p> <p>Die Diagnose Charcot-Fuß wird mittels klinischer Untersuchung – sofern nötig ergänzt durch radiologische Diagnostik - gestellt.</p> <p>Vollständige Druckentlastung (z.B. durch Rollstuhl oder orthopädische Behandlung - u.a. „Total Contact Casting“) sind wirksame Behandlungen bei akutem Charcot-Fuß.</p>
<p>Schmerzhafte diabetische Neuropathie:</p>	<p>s. Kapitel Neuropathie</p>



10. Diabetische Neuropathie

Klassifikation der diabetischen Neuropathien	
Symmetrische Polyneuropathien	Sensible sensomotorische Polyneuropathie Autonome Neuropathie Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
Fokale und multifokale Polyneuropathien	Kraniale Neuropathie Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
Mischformen	

Diagnostische Kriterien verschiedener Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathien	
Verlaufsformen der Neuropathie	Diagnosekriterien
Subklinische Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> pathologische quantitative neurophysiologische Tests (Vibratometrie, quantitative Thermästhesie, Elektroneurographie), weder Beschwerden noch klinische Befunde
Chronisch-schmerzhafte Neuropathie (häufig)	<ul style="list-style-type: none"> schmerzhafte Symptomatik in Ruhe (symmetrisch) und nachts zunehmend: Brennen, einschießende oder stechende Schmerzen, unangenehmes Kribbeln Sensibilitätsverlust unterschiedlicher Qualität und/oder beidseits reduzierte Muskeleigenreflexe
Akut-schmerzhafte Neuropathie (eher selten)	<ul style="list-style-type: none"> symmetrische Schmerzen an den unteren Extremitäten und eventuell auch im Stammbereich stehen im Vordergrund eventuell zusätzlich Hyperästhesie kann mit Beginn bzw. Intensivierung einer Insulintherapie assoziiert sein („Insulinneuritis“) geringe Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten oder normaler neurologischer Untersuchungsbefund
Schmerzlose Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> fehlende Symptome bzw. Taubheitsgefühl und/oder Parästhesien reduzierte oder fehlende Sensibilität bei fehlenden Muskeleigenreflexen (insbesondere ASR)
Diabetische Amyotrophie	<ul style="list-style-type: none"> progredienter, zumeist asymmetrischer Befall der proximalen Oberschenkel- und Beckenmuskulatur mit Schmerzen und Paresen
Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie mit unterschiedlichem Penetrationsgrad	<ul style="list-style-type: none"> neuropathische Fußläsionen, z. B. Fußulzera Diabetische Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) nicht-traumatische Amputation



Organmanifestationen und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie		
<ul style="list-style-type: none"> Bei der autonomen diabetischen Neuropathie lassen sich symptomatische Manifestationen von asymptomatischen unterscheiden, die nur durch Funktionsteste diagnostizierbar sind. Grundsätzlich kann die autonome diabetische Neuropathie jedes autonom innervierte Organ betreffen. Die Diagnostik erfordert sehr spezifische, auf das jeweilige Fach bezogene Untersuchungsmethoden; entsprechend sind die therapeutischen Ansätze fachspezifisch vorzunehmen. 		
Organmanifestationen	Klinik/Symptomatik	
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> Herzrhythmusstörungen Belastungsintoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> Orthostatische Hypotonie
Gastrointestinales System	<ul style="list-style-type: none"> Diabetische Gastroparese Diabetische Diarrhoe 	<ul style="list-style-type: none"> Diabetische Obstipation Stuhlinkontinenz
Urogenitales System	<ul style="list-style-type: none"> Diabetische Zystopathie Erektile Dysfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> Sexualstörungen der Frau
Neuroendokrines System	<ul style="list-style-type: none"> Hypoglykämie assoziierte autonome Dysfunktion, fehlende hormonelle Gegenregulation / Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 	
Sudo- / Vasomotorik	<ul style="list-style-type: none"> Dyshidrose, Anhidrose 	<ul style="list-style-type: none"> Gustatorisches Schwitzen
Trophik	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathisches Ulkus 	<ul style="list-style-type: none"> Neuroosteopathie und Neuroosteoarthropathie (Charcot-Fuß)
Pupillomotorisches System	<ul style="list-style-type: none"> Miosis gestörte Pupillenreflexe 	<ul style="list-style-type: none"> verminderte Dunkeladaptation
Respiratorisches System	<ul style="list-style-type: none"> zentrale Fehl-Regulation der Atmung 	<ul style="list-style-type: none"> evtl. Schlafapnoe

Therapie der sensomotorischen Neuropathien	
Verlaufsformen	Behandlung
Für alle Formen und Stadien gilt	<ul style="list-style-type: none"> Optimierung der Diabeteseinstellung Blutdrucknormalisierung Patientenschulung Änderung der Lebensgewohnheiten (z.B. Alkoholverzicht)
Subklinische Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxe von Fußschäden (Fußpflege) Orthopädie-technische Versorgung, insbesondere bei knöchernen Fußdeformitäten
Chronisch-schmerzhafte Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> Trizyklische Antidepressiva (TCAs): Mittel der ersten Wahl Gabapentin ebenfalls effektiv und mit weniger Nebenwirkungen verbunden als TCAs und andere Antikonvulsiva
Akut-schmerzhafte Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> Versuch mit einfachen Analgetika weitere Therapie wie bei der chronisch schmerzhaften Neuropathie
Schmerzlose Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> Fußpflege (Diabetessschulung) Prophylaxe von Fußläsionen (orthopädietechnische Maßnahmen) Krankengymnastik
Diabetische Amyotrophie	<ul style="list-style-type: none"> Überweisung zum Neurologen zur diagnostischen Abklärung Physikalische Therapie weitere Therapie wie bei der schmerzhaften Neuropathie
Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie	siehe Kapitel Diabetisches Fußsyndrom



Anhang: Das Nationale Programm für Versorgungs-Leitlinien

A. Zielsetzung

Angestoßen durch die Beratungen des Koordinierungsausschusses gem. § 137 f SGB V zur Definition von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme übernimmt die Bundesärztekammer die Schirmherrschaft über ein „Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer (NPL)“.

Strukturierte Behandlungsprogramme müssen auf einheitliche Therapieempfehlungen gestützt werden, für die in Deutschland die notwendigen evidenzbasierten Konsensusleitlinien bislang nicht in jeder Hinsicht zur Verfügung stehen. NPL schafft mit „Versorgungs-Leitlinien“ die inhaltliche Grundlage für Strukturierte Behandlungsprogramme und garantiert die Aktualisierung nach dem besten verfügbaren Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Im Mittelpunkt von NPL steht die Darlegung und Implementierung abgestimmter Schlüsseempfehlungen deutscher Leitlinien und evidenzbasierter Handlungsempfehlungen verschiedener Herausgeber zu einer bestimmten, prioritären Versorgungsproblematik. Hierdurch wird insbesondere die Berücksichtigung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und weiterer Verfasser in der Patientenversorgung gefördert. Dabei wird besonderer Wert auf die Anforderungen der Gremien gelegt, die gemäß SGB V für die Nutzung evidenzbasierter Leitlinien zur Entwicklung von Versorgungskriterien bzw. von Programmen zur strukturierten Krankenversorgung (Disease Management Programmen) verantwortlich sind.

B. Vorgehen, Verfahren

1. Themenpriorisierung

Der Anstoß für die Themenauswahl zur Entwicklung einer nationalen Versorgungs-Leitlinie erfolgt vorrangig im Rahmen der Beschlussempfehlungen des Koordinierungsausschusses gem. §§ 137 e und f SGB V.

2. Abstimmungsprozess

Die in der Erarbeitung überregionaler Leitlinien zu einer bestimmtem Thematik ausgewiesenen Herausgeber und Verfasser von Leitlinien und evidenzbasierten Handlungsempfehlungen werden vom Präsidenten der Bundesärztekammer zu einem ersten Abstimmungsgespräch geladen. In der Regel sind die AWMF bzw. die jeweilige Fachgesellschaft sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Ansprechpartner. Im Vorfeld findet eine interne Abstimmung zwischen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaft und jeweiligem Berufsverband über die Federführung statt. Ziel dieser Abstimmung ist vorrangig die Klärung der Frage, ob die verschiedenen Verfasser / Herausgeber sich auf eine durch die Bundesärztekammer moderierte gemeinsame Erstellung einer „Nationalen Versorgungs-Leitlinie“ einigen können.

Dabei sind folgende Vorgaben zu beachten.

- Berücksichtigung der Leitlinien-Methodik von AWMF und ÄZQ [AWMF, ÄZQ (2001) Das Leitlinien-Manual. Z ärztl Fortbild Qualitätssicherung (ZaeFQ) 95 (Suppl. I): 1–84]
- Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin [Sackett DL, Richardson WS et al. Evidenzbasierte Medizin. EbM-Umsetzung und Vermittlung. Germering 1999, Kunz R, Ollenschläger G et al. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln 2000]
- Darlegung der Evidenzen zu den Schlüsseempfehlungen der Versorgungs-Leitlinie
- Formale Vorgaben der Bundesärztekammer zur Veröffentlichung der Versorgungs-Leitlinie
- Obligatorische, interne Abstimmung zwischen Fachgesellschaften und jeweiligen Berufsverbänden im Vorfeld zur Federführung
- Gemeinsame Autorenschaft durch Bundesärztekammer und die Herausgeber der einer Versorgungs-Leitlinie zugrunde liegenden Leitlinien / evidenzbasierten Handlungsempfehlungen.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

3. Ablauf und Darlegung des Abstimmungsprozesses

Der Abstimmungsprozess zwischen Verfassern, Herausgebern sowie externen Experten und / oder potenziellen Nutzern einer Versorgungs-Leitlinie wird durch neutrale Experten moderiert.

Beschlüsse sind generell einstimmig zu fassen. Kommt eine Einigung nicht zustande, sind abweichende Voten mit Autorenschaft und zugrunde liegender Evidenz darzulegen. Der zeitliche und inhaltliche Ablauf des Abstimmungsprozesses sowie das Abstimmungsergebnis werden in einem Protokoll festgelegt.

4. Externe Bewertung und Pflege der Versorgungs-Leitlinie

Die Versorgungs-Leitlinie wird einer Bewertung durch das Leitlinien-Clearingverfahren der Selbstverwaltungsorganisationen im Gesundheitswesen bei der ÄZQ unterworfen. Für jede Versorgungs-Leitlinie wird die zu Grunde liegende Evidenz allgemein zugänglich gemacht. Die Verfasser / Herausgeber sind über notwendig werdende Aktualisierungen zu informieren.

5. Durchführung

Die Bundesärztekammer delegiert die organisatorische Realisierung des NPL an das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Dabei ist zu gewährleisten, dass kein Interessenkonflikt zwischen dem NPL und dem Leitlinien-Clearingverfahren bei der ÄZQ entsteht.



Literatur

Literatur Fachkommission Sachsen -

BDA-Diabetes-Manual 1. 1997. Emsdetten: Kybermed GmbH & Co, **Evidenzgrad IV**

Berger, M. 1995. *Diabetes mellitus.* München Wien Baltimore: Urban & Schwarzenberg, **Evidenzgrad IV**

Blair, SN, NH Kohl, RS Pfaffenbarger, et al. 1989. Physical fitness and all causes mortality. A prospective study of healthy men and women. *J Amer Med ASSOC* 262:2395-2401, **Evidenzgrad IIb**

Campel, IW, and HCS Howlett. 1995. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: A meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Reviews* 11:57-62, **Evidenzgrad Ia**

DCCT Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 329: 977-986, **Evidenzgrad Ib**

DeFronzo, RA. 1988. The triumvirate:
 β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687.
In **Hanefeld, M, et al. 1993.** *Praxis der Therapie des Typ-II-Diabetes. Pathophysiologische Grundlagen, metabolisches Syndrom, Differentialtherapie, Komplikationen.* Berlin New York: Walter de Gruyter, **Evidenzgrad IV**

European Diabetes Policy Group. 1999. Guidelines for diabetes care. In A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 16, **Evidenzgrad IV**

Fonseca V, J Rosenstock, R Patwardhau, et al. 2000. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 283:1695-1702, **Evidenzgrad Ia**

Gabir, MM, RL Hanson, D Dabelea et al. 2000. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23:1108-1112, **Evidenzgrad IV**

Goldberg, RB, D Einhorn, CP Lucas, et al. 1998. A randomized placebo-controlled trial of Repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1897-1903, **Evidenzgrad Ib**

Groop, L, and G Neubauer. 1996. Clinical pharmacology of sulfonylureas. In: Kuhlmann, J, and W Puls: Oral antidiabetics. Handbook of experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 199-259, **Evidenzgrad IV**

Hanefeld, M, et al. 1999. *Fettstoffwechselstörungen.* Jena Stuttgart Lübeck Ulm: Gustav Fischer, **Evidenzgrad IV**



Hansson, L, A Zanchetti, SG Carruthers, B Dahlof, D Elmfeldt, J Menard, et al., for the HOT-Study Group. 1998. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, **Evidenzgrad Ib**

Janka, HU, D. Michaelis. 2002. Epidemiologie des Diabetes mellitus. *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich.* 96 (3 - im Druck), **Evidenzgrad III**

Lebovitz, HE. 1998. Alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 6:132-145, **Evidenzgrad III**

Ohkubo, Y, H Kishikawa, E Araki, et al. 1995. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-years study. *Diabetes Res Clin. Pract.* 28:103-117, **Evidenzgrad Ib**

Palitzsch, KD, J Nusser, H Arndt und Diabetomobil-Studiengruppe 1999. Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt. *Diabetes und Stoffwechsel* 8:189-200, **Evidenzgrad Ib**

Panzram, G. 1999. Mortalität und Lebenserwartung des insulinabhängigen Typ II Diabetes. *Diabetes Dialog* 1:1-4. **Evidenzgrad III**

Qualitätsrichtlinien für die Schulung von Typ II Diabetikern im mittleren Lebensalter. 1997. Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG). *Diabetologie-Informationen* (Heft 2), **Evidenzgrad IV**

Reaven, GM. 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, **Evidenzgrad IV**

Richter, M. 2000. Diabetes: Folgeerkrankungen sind Kostentreiber - Deutsche Ergebnisse der CODE-2-Studie. *Pharm. Ztg.* 145:2204-2205, **Evidenzgrad III**

Rissanen, A. 1999. Sibutramine in the treatment of obese type II diabetics. *International Journal of Obesity* 23 (Suppl. 5):63, **Evidenzgrad Ib**

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease – the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet* 344:1383-1389, **Evidenzgrad Ib**

Schulze, J, H Kunath, U Rothe, et al. 1995. Untersuchungen zur Qualität der Diabetikerbetreuung im Freistaat Sachsen - die wissenschaftliche Begleitung des Sächsischen Modells zur Diabetikerversorgung. *Das Gesundheitswesen* 58:144-148, **Evidenzgrad III**

Standl, E, and B Willms. 1995. Versorgungslage nicht ausreichend. *Diabetes und Stoffwechsel* 4:289-290, **Evidenzgrad IV**

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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). *Lancet* 352: 837-853, **Evidenzgrad Ib**



UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-865, **Evidenzgrad Ib**

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *Brit Med J* 321: 405-412, **Evidenzgrad Ib**

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Brit Med J* 317:703-713, **Evidenzgrad Ib**

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 22:960-964, **Evidenzgrad Ib**

WHO and IDF Europe. 1990. Diabetes care and research in Europe – The Saint Vincent Declaration. *Giornale Italiano di Diabetologia* 10:143-144, **Evidenzgrad IV**

WHO/ADA. 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197. In ADA und WHO revidieren Diabetes-Definitionen und Kriterien für die Diagnose. *Diabetes und Stoffwechsel* 6:228-233, **Evidenzgrad IV**

WHO-ISH. 1999. WHO-ISH-Richtlinien für die Behandlung des Bluthochdrucks. *Journal of Hypertension* 17:151-183, **Evidenzgrad IV**

Wolffenbittel, BHR, and R Landgraf. 1999. A 1-Year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:463-467, **Evidenzgrad Ib**

Die Klassifizierung der publizierten Literatur erfolgte entsprechend ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft in Evidenzgrade I-IV [nach AHCP 1994].

Literatur Langfassung NPL - Internet

¹ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group
Quelle: JAMA 1999 Jun 2;281(21):2005-12- Link zum Dokument:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10359389&dopt=Abstract

² Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995



May;28(2):103-17

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7587918&dopt=Abstract

- ³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9742976&dopt=Abstract
- ⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9742977&dopt=Abstract
- ⁵ Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999 Jun;22(6):960-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10372249&dopt=Abstract
- ⁶ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999 Jun 2;281(21):2005-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10359389&dopt=Abstract
- ⁷ Wolffenbüttel BHR, Graal MB. New treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1996; 72: 657-662. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8944206&dopt=Abstract
- ⁸ Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemien M for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10937510&dopt=Abstract
- ⁹ Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Quelle: N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1406860&dopt=Abstract
- ¹⁰ : Bruns W, Melchert J, Fischer S et al. Präprandiale komplementäre Insulintherapie bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern mit Normalinsulin oder schnell wirkendem Insulinanalogon (Lispro-Insulin)? *Diabet Stoffw* 2000; 9: 219-225
- ¹¹ Wabe N, Hisashige A, Katayama T et al. Cost effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10 year follow-up of the Kumamoto study. *Quelle: Diab Res Clin Pract* 2000; 48: 201-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10802159&dopt=Abstract
- ¹² Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 132-145
- ¹³ Hanefeld M, Fischer S, Schulze J et al. Untersuchungen zur Effizienz von Acarbose als Mittel der ersten Wahl bei mit Diät allein unzureichend eingestelltem Typ-II-Diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 732-737. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1954810&dopt=Abstract