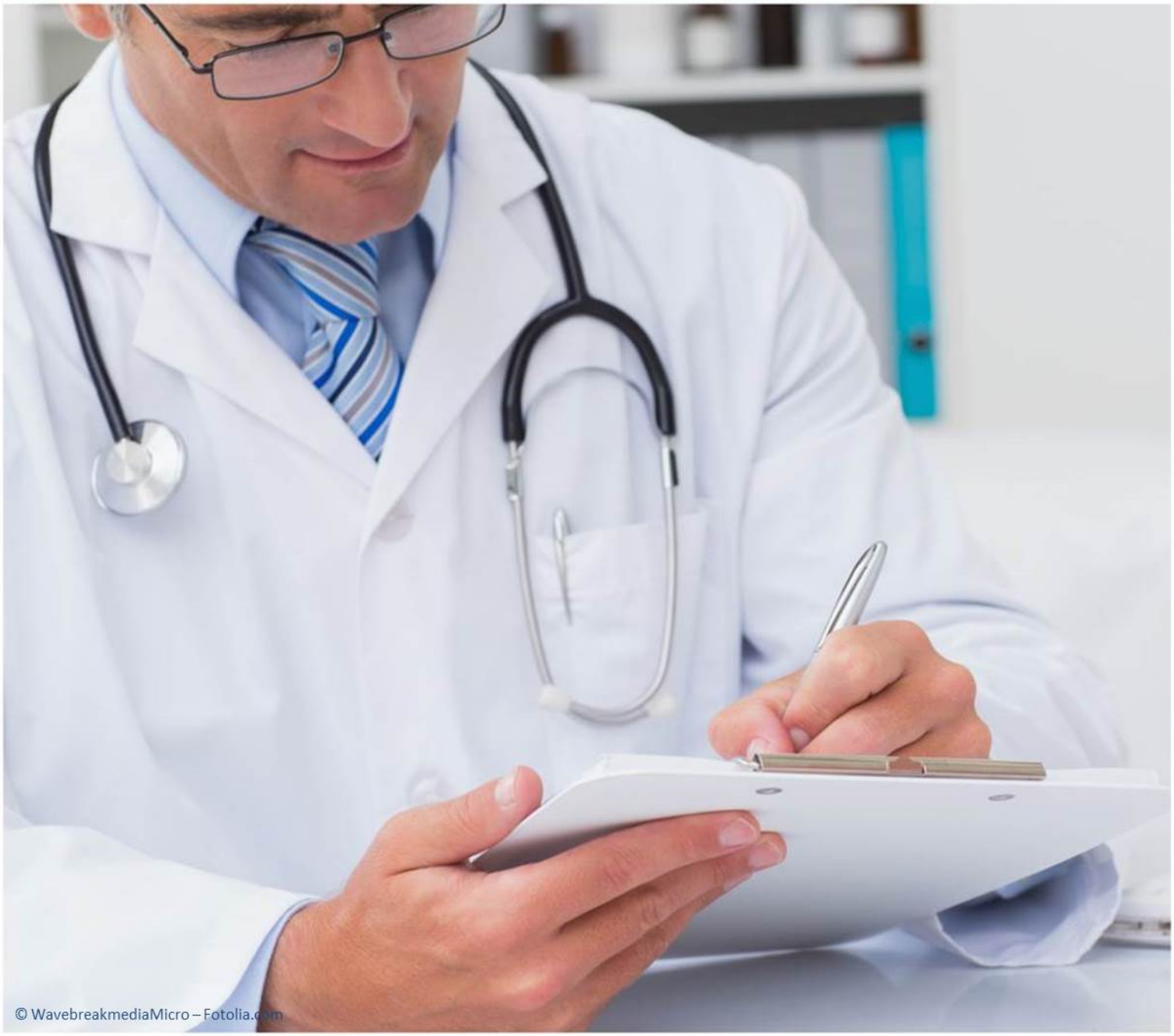
ANLAGE 8

ARZTHANDBUCH

Therapie Aktiv
DIABETES IM GRIFF

Der Behandlungspfad zum Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ 2



Arzthandbuch

zum

Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ 2

Stand: November 2020

IMPRESSUM

Medieninhaber/Herausgeber:
Österreichische Gesundheitskasse,
8010 Graz, Josef-Pongratz-Platz 1

Für den Inhalt verantwortlich:
Prim. Dr. Reinhold Pongratz, MBA
Österreichische Gesundheitskasse

Mitarbeit:
Univ.Prof. Priv. Doz. Dr. Uwe Langsenlehner (ÖGK)
Mag. Gerhard Hofer (ÖGK)
Mag. (FH) Silke Mayer, MPH (ÖGK)

Layout:
ÖGK
Bilder: © WavebreakmediaMicro – Fotolia.com, © Jeanette Dietl – Fotolia.com, © PeJo – Fotolia.com, © Simone van den Berg – Fotolia.com, © Robert Kneschke – Fotolia.com, © fotek – Fotolia.com

Auflage: 4. Auflage, November 2020

Vorbehaltlich Irrtümer und Druckfehler
Alle Rechte vorbehalten

Wir bedanken uns bei der Österreichischen Diabetesgesellschaft, insbesondere bei Frau Univ.-Prof. Dr. Susanne Kaser und Herrn Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Abstimmung des Behandlungspfades.

Wir danken zudem der Abteilung Vertragspartner Medikamente des Dachverbands der Sozialversicherungen, insbesondere Herrn Priv. Doz. Dr. Robert Sauermann für die Durchsicht und Anregungen.

Alle personenbezogenen Bezeichnungen werden aus Gründen der leichteren Lesbarkeit nur in einer Geschlechtsform angeführt und gelten gleichermaßen für Männer und Frauen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINFÜHRUNG 1

1.1 DISEASE MANAGEMENT PROGRAMM THERAPIE AKTIV – DIABETES IM GRIFF 2

1.1.1 Programmziele 2
1.1.2 Ablauf von Therapie Aktiv 3
1.1.3 Programmevaluierung 4
1.1.4 Vorteile für Therapie Aktiv-Ärzte und -Patienten 5
1.1.5 Aktuelle Informationen auf der Therapie Aktiv-Website 6

1.2 EINFÜHRUNG IN DEN BEHANDLUNGSPFAD 7

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN 8

2.1 ALLGEMEINES ZU DIABETES MELLITUS 9

2.1.1 Definition des Diabetes mellitus 9
2.1.2 Klassifikation 10
2.1.3 Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 10

2.2 DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS TYP 2 11

2.2.1 Voraussetzungen für die Diagnose 11
2.2.2 Kriterien für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 12
2.2.3 Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentration in Plasma und Vollblut 13
2.2.4 Technische Durchführung der Blutzuckermessung (nach ÖDG-Leitlinie 2019) 13

3 THERAPIE UND BEHANDLUNGSPFAD 15

3.1 THERAPIEZIELE FÜR PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT IHRES ALTERS UND IHRER LEBENSUMSTÄNDE 16

3.1.1 Flow-Chart: Therapieziele 16
3.1.2 Individuelle Zielvereinbarung festlegen 17

3.2 LEBENSSTILINTERVENTIONEN 20

3.2.1 Patientenschulung 20
3.2.2 Diabesity 21
3.2.3 Ernährung 23
3.2.4 Bewegung 27
3.2.5 Rauchen 30
3.2.6 Alkohol 31
3.2.7 Stress 32

3.3 BLUTZUCKERSENKENDE THERAPIE 33

3.3.1 Flow-Chart: Durchführung der blutzuckersenkenden Therapie 33

INHALTSVERZEICHNIS

3.3.2 Ziele und Studienlage der blutzuckersenkenden Therapie 36
3.3.3 Blutzuckersenkende Therapie 40

3.4 BLUTDRUCKSENKENDE THERAPIE 49

3.4.1 Flow-Chart: Blutdrucksenkende Therapie 49
3.4.2 Definition und Diagnosestellung 50
3.4.3 Ziele der blutdrucksenkenden Therapie 50
3.4.4 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie 51

3.5 LIPIDSENKENDE THERAPIE 53

3.5.1 Flow-Chart: Lipidsenkende Therapie 53
3.5.2 Zielwerte und Therapie 54
3.5.3 Studienlage 56

3.6 DIABETESSPEZIFISCHE BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN 58

3.6.1 Diabetisches Fußsyndrom 58
3.6.2 Diabetische Retinopathie 65
3.6.3 Diabetische Nierenerkrankung 67
3.6.4 Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus 71
3.6.5 Parodontale Erkrankungen 74

4 LITERATURVERZEICHNIS 75

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen

Abbildung 1: Komponenten des Programms Therapie Aktiv – Diabetes im Griff 2
Abbildung 2: Programmablauf von Therapie Aktiv 3
Abbildung 3: Website Therapie Aktiv 6
Abbildung 4: Therapieziele 16
Abbildung 5: Formular Zielvereinbarung und Diabetespass 17
Abbildung 6: Individuelle Blutdruck-Zielwerte 18
Abbildung 7: Blutzuckersenkende Therapie – Überblick 33
Abbildung 8: Blutzuckersenkende Therapie ohne kardiovaskuläres Risiko 34
Abbildung 9: Blutzuckersenkende Therapie mit kardiovaskulärem Risiko 35
Abbildung 10: Boxenstatus der Substanzgruppen im EKO – blutzuckersenkende Therapie 41
Abbildung 11: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien 46
Abbildung 12: Blutdrucksenkende Therapie 49
Abbildung 13: Individuelle Zielvereinbarung in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter 51
Abbildung 14: Lipidsenkende Therapie 53
Abbildung 15: Diabetisches Fußsyndrom 58
Abbildung 16: Prüfung der Druckwahrnehmung mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament 61
Abbildung 17: Diabetische Retinopathie 65
Abbildung 18: Diabetische Nierenerkrankung 67
Abbildung 19: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz 70
Abbildung 20: Stadien der Albuminurie 70
Abbildung 21: Zwei-Fragen-Test 72

TABELLENVERZEICHNIS

Tabellen

Tabelle 1: Blutzuckergrenzwerte 10
Tabelle 2: HbA1c-Umrechnungstabelle 11
Tabelle 3: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus 12
Tabelle 4: HbA1c-Zielwerte 18
Tabelle 5: Lipidzielwerte bei Personen mit mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko 19
Tabelle 6: BMI-Einteilung und Klassifizierung des Körpergewichts und Grenzwerte des Bauchumfangs 22
Tabelle 7: Begriffsbestimmungen im Bereich Bewegung 27
Tabelle 8: Bewegungsempfehlungen 29
Tabelle 9: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte 50
Tabelle 10: Lipidzielwerte bei Personen mit mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko 54
Tabelle 11: Tabelle für die Rückrechnung auf ursprüngliche (unbehandelte) LDL-C-Werte für die FH-Diagnose mittels DLCN-Score 55
Tabelle 12: Altersabhängige Grenzen normalen Vibrationsempfindens zur Diagnose einer PNP 60
Tabelle 13: Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner-Armstrong 62
Tabelle 14: Bestimmung der diabetischen Nierenerkrankung über die Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn 68
Tabelle 15: Formeln zur Abschätzung der GFR 69
Tabelle 16: Management der chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit DM2 nach ADA 69

1 EINFÜHRUNG

1.1 DISEASE MANAGEMENT PROGRAMM THERAPIE AKTIV – DIABETES IM GRIFF

Therapie Aktiv – Diabetes im Griff ist das erste und einzige strukturierte Betreuungsprogramm für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Österreich. Ein sogenanntes Disease Management Programm (DMP), welches aus mehreren Komponenten besteht (Abbildung 1). Es sorgt dafür, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 strukturiert und qualitätsgesichert medizinisch betreut werden. Erleichtert wird dies durch die Bereitstellung von Checklisten (beispielsweise dem Dokumentationsbogen) welche dafür sorgen, dass Sie als Therapie Aktiv-Arzt einen optimalen Überblick zum jeweiligen Krankheitsverlauf Ihrer Patienten haben.

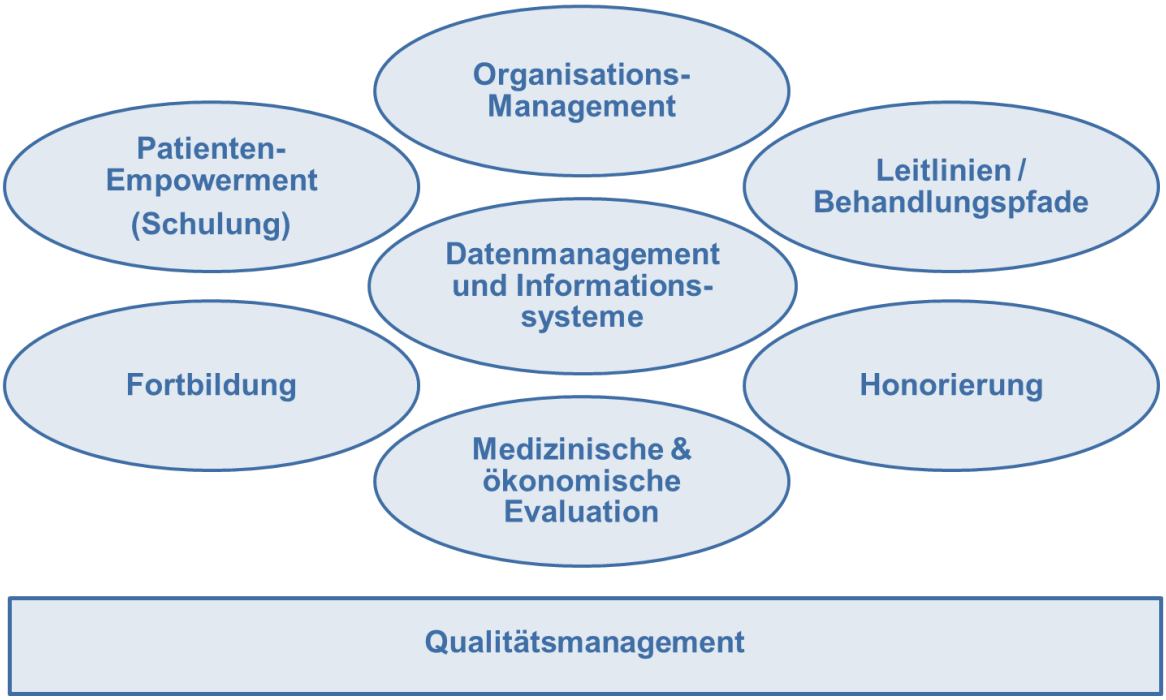


Abbildung 1: Komponenten des Programms Therapie Aktiv – Diabetes im Griff

1.1.1 Programmziele

Das primäre Ziel von Therapie Aktiv ist eine **Verlängerung des Lebens bei guter Gesundheit**. Erreicht werden soll dieses Ziel durch eine strukturierte, kontinuierliche und qualitativ hochwertige Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die medizinische Grundlage für Therapie Aktiv bildet der evidenzbasierte Behandlungspfad, welcher hier im Arzthandbuch dargestellt wird.

Ziele von Therapie Aktiv sind darüber hinaus:

- … Erreichung einer optimalen Blutzuckereinstellung
- … Vermeidung oder Verzögerung von Folgeschäden und Spätfolgen
- … Senkung des Schlaganfall- und Herzinfarktrisikos
- … Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie
- … Motivation zur aktiven und eigenverantwortlichen Mitarbeit der Therapie Aktiv-Patienten

1.1.2 Ablauf von Therapie Aktiv

Nachfolgend wird der Ablauf des Programms, von der Absolvierung der Basisschulung, um als Therapie Aktiv-Arzt tätig werden zu können, über die regelmäßige Betreuung des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bis hin zur Abrechnung und Honorierung Ihrer Tätigkeiten dargestellt.

Abbildung 2: Programmablauf von Therapie Aktiv
* ÖGK Landesstelle in Ihrem Bundesland
** zusätzlich in Oberösterreich Jahrescheck sowie im Burgenland und in Niederösterreich jährliches Feedbackgespräch

1.1.3 Programmevaluierung

Therapie Aktiv wurde bereits zweimal einer wissenschaftlichen Evaluierung unterzogen und zeigte eine deutliche Verbesserung der Versorgungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die im Rahmen von Therapie Aktiv betreut werden. Durchgeführt wurden die Evaluationen von der Medizinischen Universität Graz (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation). Die Abschlussberichte sind über die Website von Therapie Aktiv (www.therapie-aktiv.at) abrufbar.

Nachfolgend werden die wesentlichen Ergebnisse der Evaluierung aus dem Jahr 2019 dargestellt:[1]

Methodik:

Die Evaluierung von Therapie Aktiv im Jahr 2015 hat positive Effekte zugunsten des Programms gezeigt. Um zu untersuchen, ob die beobachteten Vorteile im Zeitverlauf bestehen blieben oder sich veränderten, wurde die Medizinische Universität Graz mit einer weiterführenden Evaluierung des Programms beauftragt. Der Beobachtungszeitraum wurde dabei von 4 auf 8 Jahre ausgeweitet und reichte von 2009/2010 bis 2016/2017. Um die Kontinuität der Analysen zu gewährleisten, wurden die betrachteten Zielgrößen unverändert aus der ersten Evaluierung übernommen.

Ergebnisse der Langzeitbeobachtung:

Die Sterblichkeitsrate nach 8 Jahren Teilnahme an Therapie Aktiv und die Gesamtkosten der Patienten pro Jahr sind in der Gruppe der Therapie Aktiv-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

- … In der Langzeitbeobachtung ist das **Sterberisiko in der Therapie Aktiv-Gruppe um 30 % niedriger** als in der Kontrollgruppe.
- … Bei den **diabetesspezifischen Folgeerkrankungen** (Herzinfarkt und Schlaganfall) zeigten sich ebenfalls **Vorteile für Therapie Aktiv-Patienten**.
- … Bei den Gesamtkosten zeigte sich ein **Kostenvorteil von jährlich ca. € 1.000 pro Therapie Aktiv-Patient** wobei dieser über den gesamten Zeitverlauf erhalten bleibt. Der **Hauptteil des Kosteneffektes** entfällt auf den Teilbereich der **stationären Kosten**.

Ergebnisse der etablierten Programmphase:

Im zweiten Teil der Evaluierung wurde der Frage nachgegangen, ob es Unterschiede zwischen der Therapie Aktiv-Gruppe und der Kontrollgruppe gibt, wenn die Einschreibung der Diabetiker in der etablierten Programmphase (2013) erfolgte. Neben den Parametern aus der ersten Evaluierung wurden in verschiedenen Matching-Varianten zusätzliche Parameter berücksichtigt, um die Evaluierungsergebnisse auf ihre Stabilität hin zu prüfen.

Es zeigt sich im Vergleich zum ersten Teil der Evaluierung, dass die Mortalität in der Kontrollgruppe abgenommen hat. Bei allen Varianten ergeben sich hinsichtlich **Mortalität** ähnliche Ergebnisse mit einem **Vorteil für die Therapie Aktiv-Gruppe**. Auch bei den anderen Beobachtungsgrößen wie **Gesamtkosten, Folgeerkrankungen, Krankenhausaufenthalten und Prozessparametern** zeigten sich tendenziell **Vorteile für die Therapie Aktiv-Gruppe**.

1.1.4 Vorteile für Therapie Aktiv-Ärzte und -Patienten

Vorteile für den Therapie Aktiv-Arzt:

… Stärkung der Rolle als Vertrauensarzt (zusätzliches Service für Ihre Patienten)
… Diagnostische und therapeutische Sicherheit durch den medizinischen Behandlungspfad (Arzthandbuch auf www.therapie-aktiv.at)
… Zusätzliche Honorierung des Aufwandes (Honorar für Erst- und Folgebetreuung)
… Strukturierte Betreuung chronisch kranker Patienten (Dokumentationsbogen als Checkliste)
… Verbesserter Behandlungserfolg durch motivierte Patienten
… Kostenloses Feedback zur Optimierung der Therapiestrategien – laufende Verbesserungen werden so möglich
… Regelmäßige Informationen und Neuigkeiten zum Programm
… Unterstützung durch die Therapie Aktiv-Administrationsstelle

Vorteile für den Therapie Aktiv-Patienten:

… Kostenlose und freiwillige Teilnahme an Therapie Aktiv
… Mehr und bessere Information über Diabetes mellitus Typ 2 durch Patientenschulung, Informationsmaterialien (Patientenhandbuch, Broschüren, Plakate …)
… Sicherheit, gut und strukturiert betreut zu werden
… Regelmäßige Kontrolluntersuchungen
… Keine unnötigen und belastenden Doppeluntersuchungen
… Individuelle Zielvereinbarungen
… Weniger Stoffwechselentgleisungen (Unter- und Überzuckerung)
… Verhinderung bzw. Verzögerung von Begleit- und Folgeschäden
… Verbesserte Lebensqualität

1.1.5 Aktuelle Informationen auf der Therapie Aktiv-Website

Abbildung 3: Website Therapie Aktiv
Quelle: Screenshot von der Website www.therapie-aktiv.at

Auf der Website von Therapie Aktiv (www.therapie-aktiv.at) finden Sie alle allgemeinen und bundeslandspezifischen Informationen, Unterlagen sowie Formulare – beispielsweise:

- Arzt-/Ordinationsleitfaden
- Arzthandbuch (Behandlungspfad von Therapie Aktiv)
- Teilnahme- und Einwilligungserklärung
- Dokumentationsbogen
- Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D
- Zielvereinbarung in unterschiedlichen Sprachen
- Musterformulare zur Überweisung an Augenärzte

Zudem finden Sie auf der Website aktuelle Zahlen und Fakten zum Thema Diabetes mellitus Typ 2 – unter anderem die Ergebnisse der wissenschaftlichen Evaluation von Therapie Aktiv sowie den aktuellen Umsetzungsstand in den einzelnen Bundesländern.

1.2 EINFÜHRUNG IN DEN BEHANDLUNGSPFAD

Ein wesentliches Element im Programm Therapie Aktiv ist der Behandlungspfad für Ärzte. Es handelt sich dabei um systematisch entwickelte Orientierungshilfen, die den behandelnden Arzt bei der Versorgung seiner Patienten unterstützen. Dadurch soll eine wissenschaftlich abgesicherte Vorgehensweise unter Berücksichtigung der Patientenbedürfnisse sichergestellt werden.

Der vorliegende Behandlungspfad zum Disease Management Programm Therapie Aktiv – Diabetes im Griff soll Therapie Aktiv-Ärzten die Grundlagen des Programmes praxisnah und umsetzungsorientiert näher bringen.

Abweichungen vom Behandlungspfad:

Wie bereits zuvor erwähnt, unterstützt der evidenzbasierte Behandlungspfad den Therapie Aktiv-Arzt bei der Entscheidungsfindung. Abweichungen sind somit in begründeten Fällen möglich und können durch folgende Fragen gerechtfertigt werden:

1. Frage:

Warum wurde das Therapieziel im Rahmen der Einhaltung des Behandlungspfades nicht erreicht?

2. Frage:

Warum wurde bei der Verfolgung des Therapieziels bereits von den vorgegebenen Verfahren des Behandlungspfades abgewichen?

<u>Die Begründung sollte die folgenden Ursachenbereiche abdecken. Eine Dokumentation hat in der Patientenkartei zu erfolgen:</u>

- … Kontraindikationen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige medizinische Probleme, die die Umsetzung der Verfahrensempfehlungen unmöglich machen
- … Entscheidungen des Patienten, die eine der Verfahrensempfehlungen konforme Diagnostik und Therapie unmöglich machen
- … Geistige oder körperliche Einschränkungen, die die Diagnostik und Therapie gemäß Verfahrensanweisung oder deren Umsetzung durch den Patienten unmöglich machen (bei starker geistiger oder körperlicher Einschränkung erfolgt keine Einschreibung in Therapie Aktiv – Diabetes im Griff)

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

2.1 ALLGEMEINES ZU DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit weltweit steigender Inzidenz und Prävalenz. Beim Typ-2-Diabetes lassen sich diese Zunahmen einerseits auf die allgemein steigende Lebenserwartung, vor allem aber auch auf den hohen Lebensstandard und die damit verbundenen Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten zurückführen.

Innerhalb der österreichischen Bevölkerung muss mit einer Prävalenz zwischen 8 und 9 % gerechnet werden. Diese Schätzung inkludiert bereits die Dunkelziffer von rund 2 bis 3 % an Patienten, bei denen der Diabetes noch nicht diagnostiziert wurde.[2]

2.1.1 Definition des Diabetes mellitus[3]

Als Diabetes mellitus wird eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen bezeichnet, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer Hyperglykämie ist. Ursachen der Hyperglykämie sind eine inadäquate Insulinsekretion, eine verminderte Gewebsreaktion auf Insulin (Insulinresistenz) oder beide.

Die überwiegende Mehrheit der Diabetesfälle kann einer von zwei ätiopathogenetischen Kategorien, bezeichnet als **Diabetes mellitus Typ 1** und **Diabetes mellitus Typ 2**, zugeordnet werden. Bei rund 90 bis 95 % aller Diabetesfälle handelt es sich um Diabetes mellitus Typ 2.

Während die Hyperglykämie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf einem absoluten Insulinmangel auf Basis einer autoimmunologischen Zerstörung der ß-Zellen des Pankreas beruht, wird die Hyperglykämie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 durch eine Kombination aus Insulinresistenz und inadäquater Insulinsekretion verursacht.

<u>Symptome der Hyperglykämie sind:</u>

- … Polyurie
- … Polydipsie
- … Gewichtsverlust
- … Sehstörungen
- … Infektanfälligkeit
- … Müdigkeit
- … Mattigkeit
- … Abgeschlagenheit
- … Wachstumsstörungen und andere

<u>Als akute Folgen der Hyperglykämie können</u>

- … ketoazidotische und
- … hyperosmolare Entgleisungen bzw. Komata auftreten.

<u>Folgen der chronischen Hyperglykämie sind</u>

- … Schädigungen der Augen (Diabetische Retinopathie),
- … der Nieren (Diabetische Nierenerkrankung),
- … der Nerven (Diabetische Neuropathie)
- … und eine verstärkte Atherosklerose.

Diese können wiederum zu Sehstörungen unterschiedlicher Ausprägung bis zur Erblindung, zu chronischem Nierenversagen bis zur Dialyse/Transplantation, zu vermehrten Fußulzerationen, erhöhter Amputationsgefahr und zu vermehrten kardiovaskulären Erkrankungen führen.

Blutzuckergrenzwerte	venöse Plasmaglukose in mg/dl (mmol/l)	
	nüchtern	2 h nach 75 g Glukose p.o.
Normale Glukose	< 100 (< 5,6)	-
Gestörte Nüchternglukose - IFG	100 -125 (5,6-6,9)	-
Diabetes	≥ 126 (≥ 7,0)	-
Normale Glukose	-	< 140 (< 7,8)
Gestörte Glukosetoleranz - IGT	-	140 -199 (7,8 -11,1)
Diabetes	-	≥ 200 (≥ 11,1)

Tabelle 1: Blutzuckergrenzwerte[4]
Quelle: ÖDG – Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis (Update 2019)

2.1.2 Klassifikation

Neben den beiden Hauptformen des Diabetes (Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2) können noch weitere, selten auftretende spezifische Formen und der Gestationsdiabetes unterschieden werden:[5]

- **Typ-1-Diabetes (T1D):**
  aufgrund der Zerstörung von pankreatischen-β-Zellen, die normalerweise zu einem absoluten Insulinmangel führt.
- **Typ-2-Diabetes (T2D):**
  aufgrund eines fortschreitenden Verlusts einer angemessenen Insulinsekretion von β-Zellen – häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz.
- **Gestationsdiabetes (GDM):**
  Diabetes, der im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert wird und vor der Schwangerschaft nicht eindeutig offenkundiger Diabetes war.
- **Andere spezifische Diabetesformen:**
  aufgrund anderer Ursachen, z.B. monogenes Diabetes-Syndrom (wie Neugeborenen-Diabetes und Reifegrad-Diabetes bei jungen Menschen), Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse (wie Mukoviszidose und Pankreatitis) sowie Arzneimittel- oder chemische Erkrankungen -induzierter Diabetes (z. B. bei Verwendung von Glukokortikoid, bei der Behandlung von HIV/AIDS oder nach Organtransplantation)

2.1.3 Therapie von Diabetes mellitus Typ 2

Abhängig von der Ursache und Ausprägung der Hyperglykämie kann eine Blutzuckersenkung mit adäquater körperlicher Aktivität und Ernährung sowie durch medikamentöse Therapie erfolgen.[3]

Zudem spielt bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 die Motivation der Patienten eine wesentliche Rolle. Die einzelnen Schritte zur Zielwertbestimmung und Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus sind in den nachfolgenden Kapiteln „Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2“ und „Therapie/Behandlungspfad“ ausführlich beschrieben.

2.2 DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS TYP 2

Die Diagnose eines Diabetes mellitus erfolgt anhand der **Bestimmung der Blutglukosekonzentration** (nüchtern, nicht-nüchtern, 2 Stunden nach Aufnahme von 75g Glukose (oGTT)) **oder anhand der Bestimmung des HbA1c**.[5,4]

HbA1c-Umrechnungstabelle:

%	5,0	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9
mmol/mol	**31**	**32**	**33**	**34**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**
%	6,0	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8	6,9
mmol/mol	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**48**	**49**	**50**	**51**	**52**
%	7,0	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,7	7,8	7,9
mmol/mol	**53**	**54**	**55**	**56**	**57**	**58**	**60**	**61**	**62**	**63**
%	8,0	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8	8,9
mmol/mol	**64**	**65**	**66**	**67**	**68**	**69**	**70**	**72**	**73**	**74**
%	9,0	9,1	9,2	9,3	9,4	9,5	9,6	9,7	9,8	9,9
mmol/mol	**75**	**76**	**77**	**78**	**79**	**80**	**81**	**83**	**84**	**85**
%	10,0	10,1	10,2	10,3	10,4	10,5	10,6	10,7	10,8	10,9
mmol/mol	**86**	**87**	**88**	**89**	**90**	**91**	**92**	**93**	**95**	**96**
%	11,0	11,1	11,2	11,3	11,4	11,5	11,6	11,7	11,8	11,9
mmol/mol	**97**	**98**	**99**	**100**	**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**107**
%	12,0	12,1	12,2	12,3	12,4	12,5	12,6	12,7	12,8	12,9
mmol/mol	**108**	**109**	**110**	**111**	**112**	**113**	**114**	**115**	**116**	**117**

Tabelle 2: HbA1c-Umrechnungstabelle
Quelle: Vgl. ÖDG-Leitlinie 2013, Kurzfassung

2.2.1 Voraussetzungen für die Diagnose

Für eine ausreichend sichere Diagnose sollte die Bestimmung der oben genannten Parameter in venösem Plasma (Zusatz von EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) + Natrium-Fluorid oder Lithium Heparin) durchgeführt werden. Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration muss ausschließlich durch Einsatz von qualitätsgesicherten Maßnahmen und Tests erfolgen. Blutglukosemessgeräte die zur Selbstkontrolle verwendet werden, sind hierfür nicht geeignet.[4]

Bestehende Erkrankungen (z. B. Infekte, Dehydration, gastrointestinale Erkrankungen) oder Medikamenten-Einnahme (z. B. Kortison) können die Bestimmung verfälschen.[4] Bei Vorliegen von Hämoglobinopathien, Veränderung der Erythrozytenlebensdauer (hämolytische Anämie, Eisenmangel-Anämie, Leber- und Nierenerkrankungen), Modifikationen des Hämoglobins (z. B. Urämie) und in Situationen, in denen die Glykierung des Hämoglobins gehemmt wird (z. B. Dauertherapie mit Vitamin C oder E), kann die Diagnose nur durch die Bestimmung der Blutglukose erfolgen. [3,4]

2.2.2 Kriterien für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2		
	Typische Symptome der Hyperglykämie oder hyperglykämischen Entgleisung	**+ BG ≥ 200 mg/dl**
oder		
	Nicht-Nüchtern Blutglukose	**≥ 200 mg/dl [a]**
oder		
	Nüchtern Blutglukose	**≥ 126 mg/dl [a,b]**
oder		
	2 Stunden Blutglukose im oGTT	**≥ 200 mg/dl [a]**
oder		
	HbA1c	**≥ 48 mmol/mol (6,5 %) [c]**

[a] *an 2 Tagen*
[b] *letzte Kalorienaufnahme mindestens 8 Stunden vor Testung*
[c] *Wenn das Vorliegen eines Diabetes mellitus nicht zweifelsfrei ist, Wiederholung des Tests, sobald das Ergebnis des Erst-Tests vorliegt.*
Eine Blutglukosekonzentration unterhalb der in Tabelle 3 genannten Grenzwerte ist mit einer geringen, eine Konzentration oberhalb der Grenzwerte, mit einer erhöhten Häufigkeit von Retinopathie assoziiert. Der Risikoanstieg über dem Grenzwert scheint linear zu erfolgen.[3]

Tabelle 3: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus[3,4]

Die Wiederholungen der Tests zur Diagnosesicherung sind notwendig, um möglichen Laborfehlern und der Testvariabilität Rechnung zu tragen.[3,4]
Wenn für eine Person Resultate aus zwei unterschiedlichen Tests vorliegen, die beide über den Grenzwerten liegen, kann die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden, ohne dass einer der Tests wiederholt werden muss.[4]

Liegen für eine Person Resultate aus zwei unterschiedlichen Tests mit divergierenden Resultaten vor, sollte jener Test wiederholt werden, dessen Ergebnis über dem Grenzwert liegt.[3,4]
Bei Personen, bei denen ein Test wiederholt wird, da sein erstes Resultat über dem Grenzwert und das zweite Resultat unter dem Grenzwert liegt, sollte die Testung in 3 bis 6 Monaten wiederholt werden.[3]

Typische Symptome für einen akuten klinischen Verdacht auf Diabetes mellitus werden nachfolgend zusammengefasst:

- … Leistungsabfall
- … unwillentliche Gewichtsabnahme
- … Mykosen
- … gehäufte Infekte
- … schlechte Wundheilung
- … rezidivierende Harnwegsinfekte
- … Polyurie, Polydipsie
- … Depression
- … gesteigertes Durstempfinden

2.2.3 Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentration in Plasma und Vollblut

In der nachfolgenden Tabelle werden die Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentration in Plasma und Vollblut angeführt (Angaben in mg/dl). Weiters werden die vorgeschlagenen klinischen Konsequenzen beschrieben.

	Plasma	Vollblut	Vorgehensweise
	venös	venös	
Nüchternwert			
Normal	< 100	< 90	-
Gestörte Nüchternglukose	100–125	90–109	Allgemeine Maßnahmen intensivierter Vorsorge
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 110	Therapie (z. B. Disease Management Programm)
2-h Wert (75 g oGTT) bei Nichtschwangeren			
Normal	< 140	< 120	-
Gestörte Glukosetoleranz	140–199	120–179	Allgemeine Maßnahmen intensivierter Vorsorge
Diabetes mellitus	≥ 200	≥ 180	Therapie (z. B. Disease Management Programm)

Tabelle 6: Äquivalenz-Werte der Glukosekonzentrationen in Plasma und Vollblut

2.2.4 Technische Durchführung der Blutzuckermessung (nach ÖDG-Leitlinie 2019)[4]

1. Bestimmung des Nüchternblutzucker-Wertes

… Der Patient sollte vor der Messung für 8–14 Stunden über Nacht fasten.

… Die Ergebnisse können durch vorheriges Rauchen verfälscht werden, durch das Trinken von Wasser jedoch nicht.

2. Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT)

… Vor Durchführung sollte der Patient drei Tage lang normal ohne diätetische Einschränkungen essen. Empfohlen wird eine kohlenhydratreiche Ernährung (≥ 150 g/Tag).

… Anschließend sollte der Patient für 10–16 Stunden über Nacht fasten, Wasser trinken ist erlaubt, Rauchen nicht.

… Die Durchführung sollte morgens bei körperlicher Ruhe (im Sitzen oder Liegen) erfolgen.

… Die Blutzuckerbestimmung sollte vor (=Nüchternblutzucker) und zwei Stunden nach Einnahme von 75 g Glukose in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten erfolgen (Kinder sollten 1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht trinken, maximal aber 75 g).

… Kontraindikation für oGTT:

- bekannter Diabetes
- Resorptionsstörungen

- Status post Magen-Darm-Resektion
- akute interkurrente Erkrankungen

3. HbA1c

… Ein Diabetes mellitus kann anhand der HbA1c-Grenzwerte ≥ 6,5 % (48 mmol/mol) diagnostiziert werden. Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA1c-Werte von > 6,5 % (48 mmol/mol). Für HbA1c-Werte von 5,7 % (39 mmol/mol) bis einschließlich 6,5 % (48 mmol/mol) ist ein erhöhtes Diabetes-Risiko anzunehmen, sodass eine weitere Abklärung hinsichtlich Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen wird. Allerdings ist ein Risiko für Diabetes mellitus auch bei niedrigeren HbA1c-Werten nicht auszuschließen. Des Weiteren kann das HbA1c aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft unter folgenden Umständen nicht zur Diagnose des Diabetes mellitus eingesetzt werden:

- Hämoglobinopathien: z. B.: HbS, HbE, HbF, HbC, HbD
- Veränderung der Erythrozyten-Lebensdauer: z. B: hämolytische und Eisenmangel-Anämien, Anämiebehandlung, Leber- und Nieren-Erkrankungen, Alter)
- Modifikation des Hb: z. B.: Urämie (karbamyliertes Hb), Azetylsalizylsäure (azetyliertes Hb)
- Hemmung der Glykierung: z. B.: Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E
- Schwangerschaft

Allgemeines zur Materialverarbeitung:

… Bei Bestimmung aus Vollblut ist diese sofort durchzuführen oder die Probe muss für eine spätere Bestimmung entsprechend bearbeitet werden (Plasmagewinnung).

… Zur Diagnosestellung sind Labormethoden zu verwenden, die Bestimmung mittels Teststreifen (Selbstmessgeräte) ist nicht geeignet.

3 THERAPIE UND BEHANDLUNGSPFAD

3.1 THERAPIEZIELE FÜR PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT IHRES ALTERS UND IHRER LEBENSUMSTÄNDE

3.1.1 Flow-Chart: Therapieziele

Risikoorientierte individuelle Therapieziele

Blutzucker-Senkung — **Neben der Therapie mit Lebensstilmaßnahmen ist gleichzeitig mit der Metformintherapie zu beginnen.**

Zielwerte:	HbA1c
• junge, neumanifestierte Personen bzw. Personen mit sehr kurzer Diabetesdauer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen:	≤ 6,5 %
• Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen:	< 7,0 %
• Patienten im höheren Lebensalter mit langjähriger Krankheitsdauer, bekannten kardiovaskulären Erkrankungen & möglicherweise stattgehabten schweren Hypoglykämien:	von 8% bis nötigenfalls 9%

Blutdruck-Senkung — **Therapie: Lebensstil + Medikation**

Konservativer Zielwert: 140/90 mmHg

Patientenspezifika		Blutdruckzielwert	
junge Patienten		130/80	mmHg
alte Patienten	<	150/85	mmHg
Nephropathie ohne Albuminurie	<	140/90	mmHg
Nephropathie mit Albuminurie	<	130/80	mmHg
Schlaganfall		120/80	mmHg
PAVK	<	145/90	mmHg
KHK		130/80	mmHg

Lipid-Senkung — **Therapie: Lebensstil + Medikation**

Sehr hohes Risiko	• Diabetes mit manifester Atherosklerose • Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie) • Diabetes mit ≥ 3 weiteren Risikofaktoren (Alter (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Hypertonie, Rauchen, Adipositas) • Typ-1 Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Dauer	LDL-C-Reduktion um ≥ 50 % des Ausgangswertes + LDL-C Ziel < 55 mg/dl LDL-C-Ziel < 40 mg/dl bei 2 kardiovaskulären Ereignissen im Abstand von weniger als 2 Jahren
Hohes Risiko	• Diabetes ohne Endorganerkrankung aber einer Krankheitsdauer von > 10 Jahren oder zumindest einem weiteren Risikofaktor	LDL-C-Reduktion um ≥ 50 % des Ausgangswertes + LDL-C Ziel < 70 mg/dl
Mittleres Risiko	• Junge Patienten (Typ-1 Diabetes < 35 Jahre, Typ-2 Diabetes < 50 Jahre) mit Diabetes-Dauer < 10 Jahren ohne weiterem Risikofaktor • Die jeweiligen Zielwerte für das Non-HDL Cholesterin liegen um 30 mg/dl über jenen für das LDL-C	LDL < 100 mg/dl

Lebensstiländerung — Nikotin, Bewegung, Ernährung, Stress, Alkohol,...

regelmäßige Kontrollen — Augen, Füße, Nieren, psychische & parodontale Erkrankungen

Zielvereinbarung zw. Arzt und Patient

Abbildung 4: Therapieziele

Die Vereinbarung von Therapiezielen zwischen dem Therapie Aktiv-Arzt und dem Patienten bildet ein Kernstück des Disease Management Programms. Die individuelle Situation des Patienten spielt dabei ebenso eine Rolle wie die Entscheidung des Patienten, dieses Therapieziel mitzutragen. Es gilt, die Risikoeinschätzung mit der Lebenssituation und -planung des Patienten abzugleichen und danach Ziele zu formulieren.

Grundsätzlich können folgende Therapieziele unterschieden werden, die von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten abhängen:

- … Prävention und Therapie von schweren Stoffwechselentgleisungen, von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome sowie Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie.
- … Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität und Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung.
- … Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität.
- … Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteopathischen Läsionen.
- … Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie) bei Patienten, die auf Grund ihrer vermuteten Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit hiervon betroffen sein könnten.

Die Therapieplanung sollte gemeinsam zwischen Arzt und Patient sowie bei Bedarf mit Angehörigen durchgeführt werden:

- … Vereinbarung der individuellen Zielwerte
- … Vereinbarung des Zeitraums, in dem diese Zielwerte erreicht werden sollten
- … Definition der beidseitigen Rollen und Aufgaben zur Erreichung der Therapieziele

3.1.2 Individuelle Zielvereinbarung festlegen

Mindestens einmal jährlich ist im Programm Therapie Aktiv aufgrund der Untersuchungsergebnisse eine Zielvereinbarung mit dem Patienten festzulegen. Vereinbart werden Zielwerte hinsichtlich des Lebensstil (Gewicht, Bewegung, Ernährung, Tabak), Blutdruck und HbA1c. Die Vereinbarung der Ziele liegt im Ermessen des Therapie Aktiv-Arztes. Bei Bedarf sind bei den Kontrollterminen gemeinsam mit dem Patienten neue Ziele festzulegen. Die Ziele werden idealerweise auf dem Formular Zielvereinbarung oder im Diabetespass eingetragen.

Abbildung 5: Formular Zielvereinbarung und Diabetespass

1. Blutzucker Zielwert:
   Die Festlegung der anzustrebenden Blutzucker-Senkung kann nur **individuell für jeden Patienten, unter Zugrundelegung des zu erwartenden Nutzen-Schaden-Verhältnisses erfolgen**. Dabei sollten Parameter wie Lebenserwartung, Diabetesdauer, Begleiterkrankungen, evtl. bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, das Hypoglykämierisiko, die Durchführbarkeit und der Aufwand der notwendigen Interventionen sowie die Einstellung bzw. der Wunsch des Patienten Berücksichtigung finden.[4,6]

Zielgruppe	HbA1c-Zielwerte
Bei **jungen, neumanifestierten Personen**, bzw. Personen mit sehr **kurzer Diabetesdauer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen**, bei denen eine intensivierte Blutzucker-Therapie eine Reduktion mikro- und makrovaskulärer Spätschäden erwarten lässt	**≤ 6,5 %[4] (48 mmol/mol)**
Bei Patienten mit **manifesten kardiovaskulären Erkrankungen**	**< 7,0 % (53 mmol/mol)**
Im höheren Lebensalter mit langjähriger Krankheitsdauer, bekannten **kardiovaskulären Erkrankungen** und möglicherweise stattgehabten schweren **Hypoglykämien**	**8 % (64 mmol/mol) und nötigenfalls bis 9 %[4] (75 mmol/mol)**
Schwere oder häufig auftretende hypoglykämische Reaktionen stellen eine absolute Indikation für eine Therapiemodifikation inklusive höherer Blutglukoseziele dar.[7]	

Tabelle 4: HbA1c-Zielwerte

2. Blutdruck Zielwert: Anzustreben sind zumindest die konservativen Blutdruckzielwerte von < 140/90 mm Hg. Zudem werden für Patienten mit Diabetes in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter individuelle Zielwerte empfohlen:[8]

Patientenspezifika	Blutdruckzielwert	Kommentar
Junge Patienten	**130/80 mmHg**	Benefit vor kurzem gezeigt
Alte Patienten	**< 150/85 mmHg**	Zielwert hängt von den Komorbiditäten und ihrer Komplexität ab
Nephropathie ohne Albuminurie	**< 140/90 mmHg**	
Nephropathie mit Albuminurie	**< 130/80 mmHg**	Benefit am größten bei 120/80 mmHg
Schlaganfall	**120/80 mmHg**	Patienten mit gleichzeitiger KHK 130/80 mmHg
PAVK	**< 145/90 mmHg**	Bei kritischer Extremitätenischämie können passager (nur vorübergehend auftretende) höhere Blutdruckwerte notwendig sein (bis zur Revaskularisierung).
KHK	**130/80 mmHg**	Zu niedrige diastolische Blutdruckwerte (< 70 mmHg) sind mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert.

Abbildung 6: Individuelle Blutdruck-Zielwerte[9]

3. Lipidsenkende Therapie:
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind Hochrisikopatienten. Deswegen sollte eine Lipidtherapie mit den unten angeführten Zielwerten durchgeführt werden.

Kategorie	Risikoevaluation	LDL-C-Ziel
Sehr hohes Risiko	• Diabetes mit manifester Atherosklerose • Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie) • Diabetes mit ≥ 3 weiteren Risikofaktoren (Alter (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Hypertonie, Rauchen, Adipositas) • Typ-1 Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Dauer	**LDL-C Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel <55 mg/dl** LDL-C-Ziel < 40 mg/dl bei 2 kardiovaskulären Ereignissen im Abstand von weniger als 2 Jahren
Hohes Risiko	• Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥ 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor	**LDL-C Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel < 70 mg/dl**
Mittleres Risiko	• Junge Patienten (Typ-1 Diabetes < 35 Jahre, Typ-2 Diabetes < 50 Jahre) mit Diabetes-Dauer < 10 Jahren ohne weiterem Risikofaktor • Die jeweiligen Zielwerte für das Non-HDL Cholesterin liegen um 30 mg/dl über jenen für das LDL-C	**LDL-Ziel <100 mg/dl**

Tabelle 5: Lipidzielwerte bei Personen mit mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko
Quelle: ESC Leitlinie (The Task Force for the management of dyslipidaemias, Eur Heart J, 2020)

4. Lebensstiländerung:
Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist es essentiell den Lebensstil anzupassen. Ausgewogene Ernährung, viel Bewegung, der Abbau von Übergewicht und ein konsequenter Rauch-Stopp sind Grundvoraussetzungen, um den Diabetes stabil zu halten und somit schweren Stoffwechselentgleisungen (Über- und/oder Unterzuckerung) entgegenwirken zu können. Daher ist es besonders wichtig, dass **zwischen Patient und Therapie Aktiv-Arzt in regelmäßigen Abständen individuelle Ziele vereinbart** werden. Tipps für einen gesunden Lebensstil erhalten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zudem im Rahmen einer strukturierten Patientenschulung.

5. Regelmäßige Kontrollen:
Regelmäßige Kontrollen der Augen, der Füße und der Nieren, sind notwendig, um Begleit- und Folgeerkrankungen, wie das diabetische Fußsyndrom, die diabetische Retinopathie und die diabetische Nierenerkrankung, zu vermeiden. Diese sollten zumindest jährlich erfolgen. Zudem wird ein jährliches Screening auf psychische und parodontale Erkrankungen empfohlen. Außerdem ist es besonders wichtig, dass Patienten von ihrem behandelnden Arzt erinnert werden, dass sie ihre Füße auch selbst regelmäßig inspizieren.

3.2 LEBENSSTILINTERVENTIONEN

Der Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2 kann vom Patienten wesentlich mitbeeinflusst werden. Entscheidend ist, dass die Betroffenen über ihre Erkrankung Bescheid wissen. Unterstützt werden sie dabei durch **strukturierte Diabetesschulungen**, die österreichweit angeboten werden. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lernen so, die nötigen Schritte zu setzen, um einen gesunden Lebensstil zu führen und dadurch ihre Erkrankung positiv zu beeinflussen. Konkret geht es um ein effizientes Gewichtsmanagement, ein gesundes Ernährungs-, Bewegungs- und Stressverhalten, einen Rauchstopp und einen moderaten bis abstinenten Alkoholkonsum.

Neben der Patientenschulung sollten die **relevanten Lebensstilthemen regelmäßig vom Therapie Aktiv-Arzt angesprochen** werden. Dieser hat die Aufgabe gemeinsam mit dem Patienten Ziele zu vereinbaren und motivierend hinsichtlich eines positiven Lebensstils einzuwirken.

3.2.1 Patientenschulung

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind zu einem großen Teil selbst gefordert aktiv an der Therapie mitzuwirken, um den Erkrankungsverlauf positiv zu beeinflussen. Strukturierte Patientenschulungen stellen hier ein wichtiges Instrument des Empowerments dar. Patienten, die im Programm Therapie Aktiv betreut werden, sollten daher von ihrem behandelnden Therapie Aktiv-Arzt zur Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung motiviert werden.

Die Diabetesschulung ist ein zentraler Bestandteil der Diabetesbetreuung. Neben dem Zuwachs an krankheitsspezifischem Wissen beeinflusst eine strukturierte Diabetesschulung Parameter wie Blutzucker, HbA1c, Blutdruck und Körpergewicht nachweislich positiv.[4]

Zielsetzung
Vorrangiges Ziel der Diabetesschulung ist es, die aktive Mitarbeit des Patienten an der Behandlung des Diabetes zu initiieren und zu fördern, weshalb es wichtig ist, jeden eingeschriebenen Patienten zur Teilnahme zu motivieren. Patientenschulung ist aber mehr als lediglich Weitergabe von Informationen, sie ist vielmehr zentrale Hilfestellung für Patienten im eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung.

Die Patienten sollen
- sich gezielt Wissen und Fertigkeiten über das Krankheitsbild aneignen,
- situationsangepasstes Verhalten erlernen bzw. festigen,
- Einsicht in die Konsequenzen des eigenen Verhaltens gewinnen und Verantwortung für das Handeln übernehmen,
- Bereitschaft und Motivation zur langfristigen Verhaltensänderung entwickeln,
- sich selbst Ziele setzen und ihr Leben selbstständig organisieren können,
- konsequent ihre Ziele verfolgen (Durchhaltvermögen, Selbstüberwindung),
- zur selbstständigen Problemlösung fähig sein,
- Eigeninitiative ergreifen und praxisorientierte Aufgabenstellungen allein und gemeinsam mit anderen erfolgreich bearbeiten und lösen,
- sowie in der Akzeptanz der Erkrankung gefördert werden.

Inhalt und Umfang der Diabetesschulung

Strukturierte Diabetesschulungen werden als Gruppenschulungen geführt. Unterschieden wird zwischen Schulungen für insulinpflichtige und nicht-insulinpflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Zu den zentralen Inhalten gehören: [10]

- Physiologie des Stoffwechsels
- Grundlagen der Erkrankung (Ursachen, Symptome, Verlauf, Prognose), Beschreibung und Beurteilung von Therapiezielen
- gesunde Ernährung in Abhängigkeit von BMI und Therapieform
- körperliche Aktivität und Sport
- erlernen von Selbstkontrollmaßnahmen (Blutzucker, Blutdruck)
- Kenntnisse und Fähigkeiten zur Behandlung (medikamentöse Therapie)
- Kenntnisse und Fertigkeiten zur Insulintherapie
- akute Komplikationen (Hypoglykämie, Hyperglykämie, Infekte)
- diabetesspezifische Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, diabetischer Fuß)
- kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Lipide, Rauchen, Übergewicht) und Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörung)
- Verhalten in bestimmten Situationen, wie Krankheit oder auf Reisen
- regelmäßige Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen (Augen, Füße, Lipide, HbA1c, etc.)
- Vermittlung von Wissen zu sozialrechtlichen Aspekten (Beruf, Versicherung, Führerschein, Finanzausgleich, etc.)
- Unterstützung der Krankheitsakzeptanz
- Hilfestellung zum eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung

Schulungsprogramme sollten, unabhängig von der Abhaltung im niedergelassenen Bereich oder durch eine Institution, bestimmte Rahmenbedingungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität erfüllen. Österreichweit werden unterschiedliche validierte und strukturierte Schulungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angeboten, die die notwendigen Rahmenbedingungen erfüllen. Dazu gehören beispielsweise das „Düsseldorfer Schulungsmodell“, „MEDIAS2“ (Mehr Diabetes Selbstmanagement für Typ 2) oder die „Conversation Map“ [10].
Hinweise auf die Bedeutung von strukturierten Diabetesschulungen gibt es aus mehreren Metaanalysen[11,12,13,14] und einem NICE-Report[15]. Signifikante Effekte liefert der Cochrane Review[16] von Deakin mit sehr positiven Ergebnissen. Hier kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe nach einem Jahr zur: [10]

- Senkung des HbA1c-Wertes um 0,8 %,
- Reduktion des Gewichts um 1,6 kg,
- Senkung des systolischen Blutdrucks um 2,6 mmHg und
- zu mehr Wissensgewinn.

3.2.2 Diabesity

Adipositas wird von der WHO als das größte weltweite chronische Gesundheitsproblem deklariert. Schätzungen zu Folge werden bis zum Jahr 2030 ca. 60 %[17,18,19] der Weltbevölkerung unter Übergewicht oder Adipositas leiden. Dies ist vor allem erschreckend, da Adipositas bei der Entstehung vieler Krankheiten eine Rolle spielt und als **größter Risikofaktor für die Entwicklung des**

Diabetes mellitus Typ 2 gilt. Adipositas trägt daher zum enormen Anstieg der Zahl der an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten wesentlich bei. Aufgrund des sehr starken Zusammenhangs wird das gemeinsame Auftreten der beiden Erkrankungen vermehrt als „Diabesity" bezeichnet.[20]

3.2.2.1 Risiko-Maße für Atherosklerose und Mortalität

Durch Diabesity erhöht sich das **Mortalitätsrisiko auf das 7-Fache**[21].

Risiko-Maße für Atherosklerose und Mortalität sind der **BMI (Body-Mass-Index)** und der **Bauchumfang**.

Der **BMI** wird zwar als Maß verwendet, um das Gewicht in die Kategorien „Untergewicht", „Normalgewicht", „Übergewicht" und „Adipositas" einzuteilen (Tabelle 6), dennoch kann der BMI mit einem sehr unterschiedlichen Körperfettanteil einhergehen. Zwar liegt bei einem adipösen BMI (von mehr als 30 kg/m^2) nahezu immer ein hoher Fettanteil vor, aber auch ein Drittel der Personen mit einem BMI der im Normalgewichtsbereich liegt, können einen hohen Fettanteil aufweisen[22]. Dies tritt dann auf, wenn Muskelmasse und Muskelkraft abnehmen und sich dadurch das Verhältnis zum Fettanteil verschlechtert[23,24,25]. Daher stellt die **Messung des Bauchumfanges** eine weitere wichtige Messgröße dar, die selbst bei einem „normalen BMI" Hinweise auf ein etwaiges Risiko für Atherosklerose und eine frühzeitige Mortalität geben kann.[20]

BMI-Einteilung und Grenzwerte des Bauchumfangs:

BMI (kg/m²)	KÖRPERGEWICHT
< 18.5	Untergewicht
18.5–24.9	**Normalgewicht**
25.0–29.9	Übergewicht
30.0–34.9	Adipositas Grad I
35.0–39.9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

Tabelle 6: BMI-Einteilung und Klassifizierung des Körpergewichts[26] und Grenzwerte des Bauchumfangs[20]

3.2.2.2 Gewichtsmanagement

Ein erfolgreiches Gewichtsmanagement, mit dem Ziel Muskelmasse auf- und Körperfett abzubauen benötigt zwei entscheidende Komponenten – zum einen die Komponente Ernährung und zum anderen die Komponente Bewegung. Bei der Bewegung tragen vor allem Anstrengungen im aeroben Bereich zur Reduktion von Körperfett bei[27].
Bei einem sehr ungünstigen Verhältnis zwischen Muskelmasse und Körperfettmasse (Sarkopenie) sollte ein Muskelaufbau angestrebt werden. Dabei ist eine eiweißreiche Ernährung und Krafttraining zu kombinieren.[28]
Bei der Ernährung wird eine energie- und fettreduzierte Diät empfohlen, um das Körpergewicht zu verringern. Empfohlen wird eine mediterrane Ernährungsform.[29,30,31]

Studienlage zum Benefit einer Gewichtsreduktion:

… Die Reduktion des Gewichts stellt eine wichtige therapeutische Maßnahme dar, um Diabetes zu verhindern[32,33].

… Eine Studie von Lean et al. zeigte, dass es bei Patienten mit Diabetes im ersten Jahr nach Manifestation mit jedem verlorenen Kilo Körpergewicht zu einem verbesserten Überleben kommt. Bei einer Reduktion des Körpergewichts um 10 kg reduzierte sich die durch die Diabetesmanifestation verminderte Lebenserwartung sogar um 35 %.[34] Eine ähnliche Reduktion der Mortalität um 25 % zeigte die „Cancer Prevention Study“[35]. Einen weiteren Beleg lieferte die „Look Ahead study“[36,37,38,39].

3.2.3 Ernährung

Für übergewichtige und adipöse Personen mit Diabetes mellitus ist eine Gewichtsreduktion von entscheidender Bedeutung. Der Lebensstil – insbesondere die Ernährung und Bewegung – spielen dabei eine große Rolle. So können ernährungstherapeutische Maßnahmen helfen, den Glukose- und Fettstoffwechsel, die Normalisierung des Körpergewichts und die Prävention bzw. Verzögerung von diabetes-assoziierten Komplikationen positiv zu beeinflussen.[40]

Grundsätzlich gilt:

… Die Basis der Kohlenhydratquellen sollten Gemüse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte darstellen.

… Um eine Gewichtsstabilisierung oder -abnahme zu erreichen, sollte es Ziel sein, eine ausgeglichene oder negative Energiebilanz anzustreben. Empfohlen wird daher, die Aufnahme von Mono- und Disacchariden zu reduzieren. Diese sind vor allem in zuckerreichen Getränken, Süßigkeiten und Mehlspeisen zu finden.

… Neben einer geringeren Fettaufnahme wirkt sich auch die Qualität der Fette auf den Stoffwechsel aus. So sollten pflanzliche Öle bevorzugt werden, die einen hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren aufweisen. Tierische Fette sollten nur in Maßen konsumiert werden.

… Empfohlen wird die ausreichende Aufnahme von Mikronährstoffen. Dazu zählen Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente. Diese sollten in den gleichen Mengen zugeführt werden wie bei gesunden Erwachsenen.

… Alkohol sollte nur in moderaten Mengen konsumiert werden:

- Frauen: maximal ein Getränk/Tag
- Männer: maximal zwei Getränke/Tag

… Eine dauerhaft erhöhte Zufuhr von Proteinen kann derzeit aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen werden.

<u>Kohlenhydrate und Ballaststoffe:</u>

… Die tägliche Zufuhr von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß soll dem individuellen Stoffwechselziel und den Vorlieben des Patienten angepasst werden (LoE 2+, Grade C). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können **zwischen 45 und 60 % der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen.** Dies sollte **bevorzugt in Form von Gemüse, Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten und kleinen Mengen Obst** erfolgen.[4]

… Lebensmittel, die reich an Kohlenhydraten sind, sollten gleichzeitig **ballaststoffreich** sein. Empfohlen wird eine tägliche Aufnahme von **mindestens 25–29 g/Tag**, jedoch wären höhere Aufnahmen mit größeren positiven Effekten assoziiert. Daher sollte **eine Ballaststoffaufnahme**

von 30–40 g/Tag[4] **(entspricht > 20 g pro 1.000 kcal) angestrebt werden.** Weißmehlprodukte sollten vermieden werden. Vollkorngetreideprodukte werden empfohlen. Der Anteil der löslichen Ballaststoffe (z. B. Pektine, Inulin) sollte 50 % betragen. Diese finden sich vor allem in Gemüse und Obst. Ballaststoffe sollten vor allem über natürliche Lebensmittel und weniger über Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen werden. [40]

… Bei **Übergewicht** ist eine Gewichtsreduktion vorrangig, welche durch eine **kalorienreduzierte, kohlenhydratarme und fettarme Ernährung**, oder **Mediterrane Kost** erreichbar ist[4]. Alternativ zur Mediterranen Kost werden **andere Ernährungsmuster empfohlen, die reich an Gemüse, zuckerarmem Obst und Vollkornprodukten sind.**

… Weiters ist bei einer kohlenhydratreichen Ernährung die Berücksichtigung des Glykämischen Index bzw. der Glykämischen Last wichtig. Das bedeutet in der Praxis z. B. die Verwendung von ballaststoffreichen Kohlenhydratträgern, Kombination von süßen Obstsorten mit Milchprodukten, Vermeidung von Fruchtzubereitungen wie Fruchtsäften und Smoothies (auch ungesüßt). Ebenso sollten Getränke, die mit Zucker versetzt sind, vermieden werden.[4]

Was bedeutet Glykämischer Index (GI) und Glykämische Last (GL)?[41]

Lebensmittel üben unterschiedliche Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel aus. Diese Blutzuckerwirksamkeit lässt sich anhand des GI bestimmen:
Bei der Ermittlung des GI wird die Blutzuckerkurve nach Aufnahme von 50 g Kohlenhydraten eines Lebensmittels (z. B. Karotte) mit der Blutzuckerkurve nach Aufnahme von 50 g Kohlenhydraten aus Weißbrot oder Glukose (= Referenz-Lebensmittel) verglichen. Der Blutzuckeranstieg bei Weißbrot und Glukose beträgt nach dem definierten Zeitraum von 2 Stunden 100. Ergibt sich bei der Aufnahme von 50 g Kohlenhydraten aus z. B. Karotten ein GI von 70, bedeutet dies, dass die Blutzuckerwirksamkeit der untersuchten Karotte 70 % der Blutzuckerwirksamkeit von Weißbrot aufweist. Das alleinige Heranziehen des GI hat jedoch wenig Praxisrelevanz, da der GI nicht die Verzehrgewohnheiten berücksichtigt: So entsprechen 50 g Kohlenhydrate aus Karotten einer Menge von 650 g, so dass der Verzehr einer üblichen Portion zwischen 100–150 g trotz des höheren GI geringe Auswirkungen auf den Blutglukose-Spiegel hat.

Im Konzept der GL werden die Verzehrgewohnheiten berücksichtigt: Die GL errechnet sich aus dem Produkt der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion und dem GI.

Fazit:
Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse zur Auswirkung von GI und GL auf die Gesundheit kann deren Relevanz für die Ernährungstherapie nicht mit hohen Evidenzgraden abgesichert werden. Die Reduktion der GL durch eine Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr wird nicht empfohlen, da es dadurch zu einer unerwünschten Verringerung der gesundheitsförderlichen Ballaststoffe kommen kann. Das Heranziehen des GI kann bei der Auswahl von kohlenhydrat**reichen** Lebensmitteln unterstützen, hat aber keine Relevanz bei kohlenhydrat**armen** Lebensmitteln (z. B. Karotte). Lebensmittel mit niedrigem GI wie z. B. grobkörniges Vollkornbrot, Getreideflocken und Hülsenfrüchte tragen zur Senkung des GI der Ernährung bei und stehen im Einklang mit den aktuellen Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus Typ 2.

Zucker:

Ein vollständiger Verzicht auf Zucker wird heute nicht mehr gefordert. Zucker kann bei befriedigender Blutglukoseeinstellung in Form von Mono- und Disacchariden **(max. 50 g/Tag)** aufgenommen werden. Die **Zuckeraufnahme sollte 10 % der Gesamtenergie nicht überschreiten**. Das bedeutet für die Praxis:[4]

… Zucker nur in „verpackter" Form – beispielsweise in einer Rippe Schokolade, einer Kugel Eis, einem kleinen Stück Mehlspeise;

… bevorzugt im Anschluss an eine Mahlzeit;

… Zucker in Getränken bzw. in purer Form wie beispielsweise Zuckerl, Gummibärchen etc. sollte gemieden werden. Zu beachten ist, dass nicht nur Süßigkeiten Zucker enthalten sondern auch diverse Lebensmittel wie Fruchtjoghurt, Müsli etc.

Problematisch ist, dass eine Ernährungsweise, bei der **mehr als 20 %** der aufgenommenen Energie in Form von Zucker erfolgt, zu einer Erhöhung der Triglyzeride führt. Dies betrifft nicht nur Personen, die an einem metabolischem Syndrom leiden, sondern auch gesunde Menschen.[42]

Süßstoffe:

Das Erreichen einer negativen Energiebilanz kann durch die Verwendung von Süßstoffen positiv beeinflusst werden.[43] Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind Süßstoffe unbedenklich, wenn die Aufnahmemenge die erlaubte Tagesdosis (ADI – Acceptable Daily Intake) nicht übersteigt.[40] Unklar ist momentan jedoch, ob es einen negativen Einfluss auf das Mikrobiom und die Glukosetoleranz gibt[44].

… Die Einsparung von Kalorien, die durch die Verwendung von nichtkalorischen Süßstoffen und Süßungsmitteln erzielt wurde, sollte nicht durch den vermehrten Verzehr anderer Nahrungsmittel oder Getränke kompensiert werden[40].

Nahrungsfette und Fettsäuren:

Die **Gesamtenergie**, die täglich aufgenommen wird, sollte **aus maximal 35 % Fetten** bestehen. Hier gilt „Qualität vor Quantität", wobei zwischen **gesättigten Fettsäuren**, **Transfettsäuren** und einfach (MUFA) sowie **mehrfach ungesättigten Fettsäuren** (PUFA) zu unterscheiden ist: [44]

… **Pro Tag sollten max. 10 % in Form von gesättigten Fettsäuren aufgenommen werden**. Das bedeutet in der Praxis[4]:

- Verwendung von mageren Milchprodukten, fettarmen Käse, mageren Wurstwaren, …
- als Streichfett kleine Mengen Butter (ca. 5 g bzw. 1 TL/Tag) oder hochwertige pflanzliche Margarine

… **Pro Tag sollten max. 10 % mehrfach ungesättigter Fettsäuren** (PUFA) aufgenommen werden:

Es gibt Hinweise, dass sich die Aufnahme von einfach- oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren anstatt gesättigten Fettsäuren positiv auf die Prävention der Koronaren Herzkrankheit auswirkt. Keine Senkung des Risikos erfolgt jedoch durch den Austausch der gesättigten Fettsäuren mit Kohlenhydraten[45].

- Verwendung von hochwertigen Ölen (Rapsöl, Olivenöl, Walnussöl, Kernöl… anstatt Schmalz und Butter) zum Kochen und für Salate[44]

… Die Aufnahme von ≥ 5 g Transfettsäuren pro Tag erhöht das kardiovaskuläre Risiko um 25 %[46].

- Hocherhitzte Backwaren wie Croissant, Plundergebäck aber auch Fast Food, Pommes sind relativ reich an Trans-Fetten und sollten gemieden werden![44]

Cholesterin: [40]

- … Die gleichzeitige Reduktion der Aufnahme von Nahrungsfett, gesättigten Fettsäuren und Cholesterin **(maximal 300 mg/Tag)** führt zu einer sehr deutlichen Abnahme des LDL-Cholesterins. Dabei kommt es ebenso zu einer geringfügigen Abnahme des HDL-Cholesterins. Der positive Effekt der Senkung des LDL-Cholesterins überwiegt jedoch.
- … Eine fettreduzierte Kost, die zusätzlich reich an pflanzlichen Lebensmitteln ist, kann Gesamt- und LDL-Cholesterin deutlicher senken als eine lediglich fettreduzierte Diät[47, 48].

Protein:

Bei Patienten, bei denen keine Hinweise für eine Nephropathie bestehen, kann die **Gesamtenergieaufnahme pro Tag aus 10 bis 20 % Protein** bestehen. Laut D-A-CH liegt die empfohlene Proteinzufuhr bei 0,8 g/kg Körpergewicht. Jedoch werden im Durchschnitt 1–2 g/kg Körpergewicht pro Tag von den Österreichern aufgenommen. Ausgenommen bei Diäten mit einer Energiereduzierung kann daher davon ausgegangen werden, dass auch Patienten mit Diabetes ausreichend mit Proteinen versorgt sind.

Im Zweifelsfall sind Ernährungsfachkräfte zu konsultieren, um eine adäquate Proteinversorgung sicherzustellen.

Weitere Studienlage:[40]

- … Die Auswirkungen einer erhöhten Proteinaufnahme von mehr als 20 % der Energieaufnahme/Tag ist noch unklar.
- … Die tägliche Aufnahme von 1 g Protein/kg Körpergewicht erscheint sicher[49,50].
- … Die Auswirkungen einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf eine mögliche Gewichtsabnahme sind umstritten. Während bei gesunden Personen eine signifikant bessere Gewichtsabnahme durch eine energiereduzierte proteinreiche Diät gegenüber einer kohlenhydratreichen Diät erzielt werden konnte[51], konnte eine randomisierte Langzeitstudie[49] bei Patienten mit Typ 2 Diabetes keinen signifikanten Effekt feststellen.
- … Bei proteinreichen Ernährungsformen kommt es häufig zu einer erhöhten Aufnahme von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren. Zudem wird der Verzehr von Obst- und Gemüsekonsum stark reduziert. Hinsichtlich einer Arteriosklerose-Prävention ist dies kritisch zu hinterfragen.

Mikronährstoffe (Vitamine und Spurenelemente)

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sollten die gleichen Mengen an Mikronährstoffen aufnehmen wie gesunde Menschen. Lebensmittel mit einem hohen Anteil an Vitaminen und Spurenelementen sind daher zu bevorzugen.[40]

Pflanzliche Nahrungsergänzungen[40]

Die Nachfrage nach komplementären und alternativmedizinischen Produkten – beispielsweise Zimt – ist bei vielen Patienten groß, jedoch ist die Studienlage nicht ausreichend, um konkrete Empfehlungen auszusprechen. Gründe dafür sind der stark schwankende Gehalt von Wirkstoffen und unterschiedlichste Zusammensetzungen je nach Klima und Herkunft des Produkts[52].

3.2.4 Bewegung

Begriffsbestimmungen: [53]

Bewegung	… Körperliche Aktivität bei der große Muskelgruppen beteiligt sind
Mittlere Intensität	… Während der Bewegung kann noch gesprochen werden. Singen ist nicht mehr möglich.
Höhere Intensität	… Während der Bewegung sind nur noch kurze Wortwechsel möglich
Muskelkräftigende Bewegung	… Darunter versteht man Aktivitäten, bei denen das eigene Körpergewicht (z. B. Liegestütze), Gewichte (z. B. Hanteln, Trainingsgeräte, Tragen eines schweren Rucksacks), oder andere Hilfsmittel (z. B. ein Therapieband) als Widerstand eingesetzt werden.

Tabelle 7: Begriffsbestimmungen im Bereich Bewegung

3.2.4.1 Nutzen regelmäßiger Bewegung

Regelmäßige Bewegung führt zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und ist für alle Menschen gesundheitswirksam. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 profitieren im Besonderen von **Bewegung als Ergänzung zur herkömmlichen Therapie**, denn durch Ausdauer- und Krafttraining lässt sich die Insulinresistenz positiv beeinflussen[54,55,56,57,58,59,60].

Beeinflussung der Insulinresistenz durch Ausdauer- und Krafttraining:
„Durch Ausdauertraining kommt es zur effizienteren Aufnahme und Verstoffwechselung von Glukose in der Muskelzelle. Da die Muskulatur 50–70 % der aufgenommenen Glukose verbraucht, ist eine weitgehende Normalisierung des Glukosestoffwechsels in der Muskelzelle essentiell für eine Verbesserung der Insulinresistenz insgesamt [8, 9]. Krafttraining kann über einen zusätzlichen Glukosetransporter die Aufnahme in die Zelle verbessern und bewirkt durch Zunahme der Muskelmasse vor allem eine Bedarfserhöhung und eine Steigerung des Grundumsatzes, verbunden mit einer positiven Beeinflussung der Gewichtsentwicklung (Gewichtsreduktion), was vor allem bei zumeist sarkopenen, adipösen Stoffwechselpatienten von Vorteil ist. Zusätzlich kommt es durch die erhöhte Muskelmasse zu besserer Gelenks- und Wirbelsäulenstabilität, verringerter Morbidität betreffend Stürze und Folgeschäden sowie positiver Beeinflussung von Osteoporose und deren Folgen [10, 11]. Insbesondere bei älteren und kardiorespiratorisch eingeschränkten Individuen ist Krafttraining auf Grund des geringeren Trainingsumfanges und Aufwandes oft einfacher einzusetzen [12, 13].“[61]

3.2.4.2 Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 durch regelmäßige Bewegung

Für gesunde Erwachsene wird ein Bewegungsausmaß von mindestens **150 Minuten pro Woche** im Ausdauerbereich empfohlen. Dabei sollte die Aktivität im aeroben Bereich und mit zumindest **mittlerer Intensität** durchgeführt werden. Alternativ werden **75 Minuten mit hoher Intensität** empfohlen oder eine Kombination aus Bewegung mit mittlerer und hoher Intensität. Zusätzlich zur

ausdauerfördernden Bewegung sollten **muskelkräftigende Aktivitäten** (Krafttraining) ausgeübt werden.[62] Dass dies auch bei gesunden und relativ jungen Menschen nicht im empfohlenen Ausmaß umgesetzt wird, zeigte eine österreichische Studie, wonach die zuvor genannten Bewegungsziele in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen nur von etwa 39,4 % erreicht werden[63]. Dabei könnte man durch gezielte körperliche Bewegung Neuerkrankungen besser reduzieren, als durch die Behandlung mittels Medikation[64,65,66].

3.2.4.3 Bewegungsempfehlungen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Gemäß den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sollten Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko, ebenso wie Patienten mit Prädiabetes oder manifestem Typ 2 Diabetes, zu **regelmäßiger moderater körperlicher Aktivität (30 min/Tag, bzw. 150 min/Woche)** motiviert werden.[67] Die Bewegung soll an 3–7 Tagen pro Woche stattfinden, wobei dazwischen nicht mehr als zwei Tage ohne körperliche Aktivität vergehen sollten. Zusätzlich sollte **3 x/Woche Krafttraining** aller großen Muskelgruppen durchgeführt werden (bis zu 3 Sätze mit 8–10 Wiederholungen). Das jeweilige Gewicht ist so zu wählen, dass bis zur Erschöpfung 8–10 Wiederholungen möglich sind.[4]

Es gibt vielfältige Möglichkeiten, die 150 Minuten pro Woche zusammenzustellen. Das Konzept des Aufsummierens von Bewegungseinheiten pro Woche lässt z. B. zu, 5 x 30 Minuten pro Woche Bewegung mit mittlerer Intensität durchzuführen. Diese 5 x 30 Minuten pro Woche könnten auch dazu ermutigen, Bewegung als integralen Bestandteil des Alltagslebens zu betrachten. Sowohl Bewegung mit mittlerer als auch Bewegung mit höherer Intensität sollte zumindest zehn Minuten lang dauern. Auf einer Skala von 0–10 (Sitzen = 0 und körperliche Verausgabung = 10) liegt Bewegung mit **mittlerer Intensität (es kann noch gesprochen werden)** zwischen 5 und 6, wobei sich die Atmung und die Herzfrequenz merkbar erhöhen. Bewegung mit **höherer Intensität (es sind nur noch kurze Wortwechsel möglich)** liegt auf der 10-stufigen Skala bei 7–8 und bewirkt eine starke Steigerung der Atmung und der Herzfrequenz. Krafttraining bedeutet, dass die Muskulatur eine höhere Leistung erbringen muss, als das alltägliche Leben erfordert. Im Alltag bieten sich Gelegenheiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit an.[68]

Im Rahmen der **Therapie Aktiv-Zielvereinbarung** wird mit dem Patienten ein individuell erreichbares Ziel zu körperlicher Aktivität gesteckt. Möglichkeiten dazu gibt es viele, die passende Bewegung für den Patienten zu finden, steht dabei im Vordergrund. Und es gilt: Jede Bewegung ist besser als keine Bewegung, weil der Wechsel vom Zustand „körperlich inaktiv“ zum Zustand „geringfügig körperlich aktiv“ ein wichtiger erster Schritt ist.[68] Wichtig ist aber, dass die Zielvereinbarung mit dem Patienten möglichst genau besprochen wird. Art, Dauer, Intensität und der Umfang der Bewegung sollten genau festgelegt, dokumentiert und regelmäßig motivierend zwischen dem Arzt und Patienten besprochen werden.

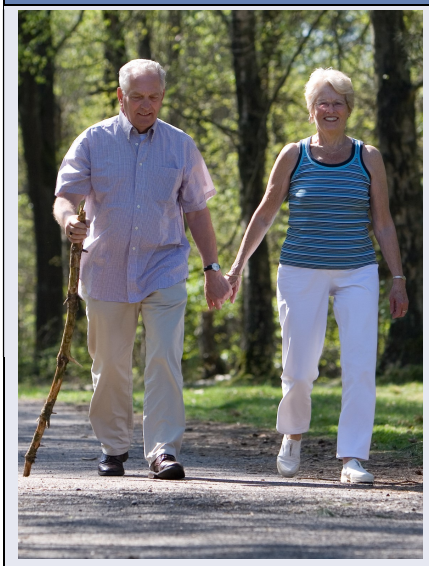
AUSDAUERTRAINING – Regelmäßige moderate körperliche Aktivität	30 MINUTEN PRO TAG bzw. 150 MINUTEN PRO WOCHE
 © Simone van den Berg – Fotolia.com	… Pro Einheit mindestens 30 Minuten … An 3 bis 7 Tagen pro Woche … Max. 2 Tage Pause zwischen den Einheiten … Blutzuckerkontrolle beachten … Ausreichend Wasser trinken … Intensität und Dauer langsam steigern (bei mittlere Intensität kann noch gesprochen werden, bei hoher Intensität sind nur noch kurze Wortwechsel möglich)
	Bewegung sollte in den Alltag eingebaut werden – z. B.: … Mit dem Rad zur Arbeit fahren, Radfahren in der Freizeit … Training am Ergometer … Nordic Walken, wandern, spazieren gehen … Eine Haltestelle früher aus dem Bus aussteigen … Treppensteigen statt Lift oder Rolltreppe zu benützen … Schwimmen, Wassergymnastik … Gymnastik, Tanzen, Kegeln … Training am Stepper oder Crosstrainer
KRAFTTRAINING – muskelkräftigende Aktivitäten	**3x pro Woche Krafttraining der großen Muskelgruppen**
© Robert Kneschke – Fotolia.com	… Pro Einheit 3 unterschiedliche Übungen mit jeweils 8 bis 10 Wiederholungen (Serie) … 2 bis 3 Minuten Pause zwischen den Serien … Keine Pressatmung
	Kräftigende Aktivitäten – z. B.: … Übungen mit einem Therapieband … Treppensteigen … Freies Hanteltraining … Übungen mit Geräten (Fitnessstudio) … Gartenarbeit

Tabelle 8: Bewegungsempfehlungen
Quelle: eigene Darstellung

3.2.4.4 Berücksichtigung von Komorbiditäten

Während es nur vorübergehende Indikationen, wie akute Erkrankungen (z. B. fieberhafte Infekte) gibt, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegen körperliche Aktivität sprechen, müssen allerdings Folgeerkrankungen beachtet werden[69,70]. Dazu gehören mikro- und makrovaskuläre Komplikationen:[61]

… *Proliferative Retinopathie (cave: Blutdruckspitzen: Kraftausdauer- statt Hypertrophietraining; moderates statt intensives Ausdauertraining),*

- *Periphere Diabetische Neuropathie (cave: Druckstellen und Charcotfrakturen), autonome Neuropathie,*
- *Klinisch symptomatische koronare Herzerkrankung/Herzinsuffizienz (Ergometrie, Herzfrequenzgesteuertes Training),*
- *Möglichkeit der Hypoglykämie: bei Therapie mit Insulinsekretagoga und/oder Insulin muss der Patient über die Möglichkeit einer durch Bewegung ausgelösten Unterzuckerung aufgeklärt und die entsprechenden Gegenmaßnahmen besprochen werden (ADA ohne Angabe von Evidenzgrad, CDA Grad D+Consensus).*

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne koronare Herzkrankheit werden keine routinemäßigen Belastungsuntersuchungen empfohlen[71].

3.2.5 Rauchen

FAKTENBOX

- Rauchen ist einer der größten Risikofaktoren für erhöhte Morbidität. Zudem sind mehr als 10 % der weltweiten Ursachen für Mortalität auf das Rauchen[72] und 1 % auf das Passivrauchen[73] zurückzuführen.
- Eine Zigarette pro Tag führt zu einem wesentlichen Anstieg des Risikos[74]
  - für koronare Herzkrankheiten – bei Männern um 48 %, bei Frauen um 57 %
  - für Schlaganfall – bei Männern um 25 %, bei Frauen um 31 %
- Aktivrauchen führt bei Menschen ohne Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Blutzuckerwerte[75] und einem Anstieg bei den DM2-Neuerkrankungen um 37–100 %[76,77,78]. Die Diabetesinzidenz wird zudem bereits durch Passivrauchen um mehr als 30 % gesteigert[79].
- Zudem wird durch Rauchen das Risiko für das Auftreten von Spätschäden (beispielsweise der diabetischen Nierenerkrankung[80]) erhöht.
- Aktivraucher haben ein erhöhtes relatives Risiko gegenüber nichtrauchenden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:[81]
  - Gesamtmortalität: 1,55
  - Kardiovaskuläre Mortalität: 1,49
  - koronare Herzkrankheit: 1,51
  - Insult: 1,54
  - PAVK: 2,15
  - Herzinsuffizienz: 1,43
  - Patienten mit einem Rauchstopp können ihr Risiko bezüglich Gesamtmortalität und kardiovaskulären Erkrankungen deutlich reduzieren.

Therapie Aktiv Ärzte sollten im Rahmen der Therapie Aktiv-Zielvereinbarung in regelmäßigen Abständen das Thema Rauchen und Rauchstopp ansprechen. Werden Raucher bei ihrem Arztbesuch nicht auf ihr Rauchverhalten angesprochen, wird dies als Akzeptanz und Billigung ihres Verhaltens interpretiert. Bereits Minimalinterventionen sind wirksam, um bei einem Raucher eine Verhaltensänderung zu erwirken. Für eine ärztliche Kurzberatung wird daher die Anwendung des **„ABC-Modells“** (McRobbie et al, 2008)[82] empfohlen:

A.	**Ask**	**Abfragen des Rauchstatus, Dokumentation**
B.	**Brief advice oder intervention**	Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp
C.	**Cessation support**	qualifizierte Unterstützung bei Aufhörwunsch, Weiterleitung an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot

Nachfolgend werden exemplarisch einige Hilfestellungen angeführt, die Patienten helfen rauchfrei zu werden:

- … Österreichweites „Rauchfrei-Telefon“: 0800 810 013
- … „Rauchfrei per Mausklick“ unter **www.endlich-aufatmen.at**
- … Eine Auflistung aller ambulanten und stationären Angebote findet man unter: http://rauchfrei.at/aufhoeren/weitere-beratungsangebote-in-oe/ambulante-beratung/

3.2.6 Alkohol

Alkoholkonsum wird als einer der wesentlichen Risikofaktoren für die globale Krankheitslast und als Ursache für den Verlust an Gesundheit gesehen. Letzteres ergibt sich aus einem Mortalitätsüberschuss und dem Verlust an behinderungsfreien Lebensjahren.[83]

Prinzipiell ist der Konsum von Alkohol für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gleich zu sehen, wie für gesunde Menschen. Dabei ist auf einen **mäßigen Konsum** zu achten: [84]

© fotek – Fotolia.com

Alkoholmengen pro Tag:

Frauen:	maximal **10 g Alkohol** => **max. 1 Glas/Tag**
Männer:	maximal **20 g Alkohol** => **max. 2 Gläser/Tag**

Alkoholmengen in Getränken:

1/8 l Wein:	**11 g Alkohol**
0,1 l Sekt:	**8,8 g Alkohol**
0,3 l Bier:	**11,5 g Alkohol**

Für Diabetiker geeignet sind trockener Wein und trockener Sekt. Zu vermeiden sind süße alkoholische Getränke, wie beispielsweise Likör, süßer Wein oder süßer Sekt.

Die Entscheidung, ob einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Alkohol empfohlen werden kann, ist immer individuell zu treffen[85].

3.2.7 Stress

Rund 18–45 % aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind von diabetesspezifischem Stress (Diabetes-Distress) betroffen. Dieser tritt aufgrund von Überforderung im Selbstmanagement der Erkrankung auf.[86] Diabetes-Distress wirkt sich negativ auf den HbA1c-Wert, die Selbsteffektivität, die Lebensqualität und die Therapiecompliance aus und sollte daher frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Eine der wichtigsten Maßnahmen stellt hierbei die Patientenschulung dar, in der nicht nur körperliche sondern auch psychische und soziale Themen behandelt werden. Nähere Informationen zur Therapie und Diagnose werden im Kapitel „Diabetes Distress – diabetesspezifischer Stress“ beschrieben.

3.3 BLUTZUCKERSENKENDE THERAPIE

3.3.1 Flow-Chart: Durchführung der blutzuckersenkenden Therapie

3.3.1.1 Flow-Chart: Blutzuckersenkende Therapie – Überblick

Zielwerte:

- Junge, neumanifestierte Personen bzw. Personen mit sehr kurzer Diabetesdauer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen: **HbA1c Wert ≤ 6,5 %**
- Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen: **HbA1c-Wert < 7,0 %**
- Patienten im höheren Lebensalter mit langjähriger Krankheitsdauer, bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und möglicherweise stattgehabten schweren Hypoglykämien: **HbA1c-Wert von 8 bis nötigenfalls 9 %**

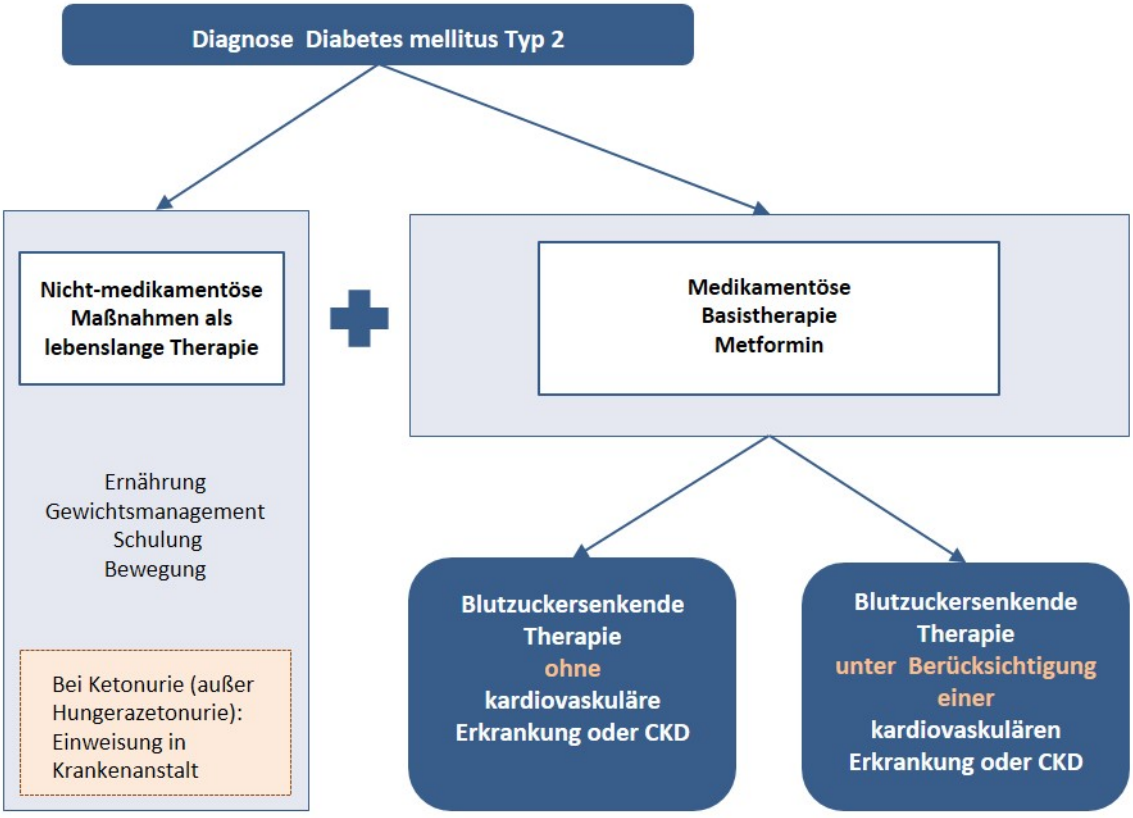


Abbildung 7: Blutzuckersenkende Therapie – Überblick

3.3.1.2 Flow-Chart: Blutzuckersenkende Therapie OHNE kardiovaskuläres Risiko

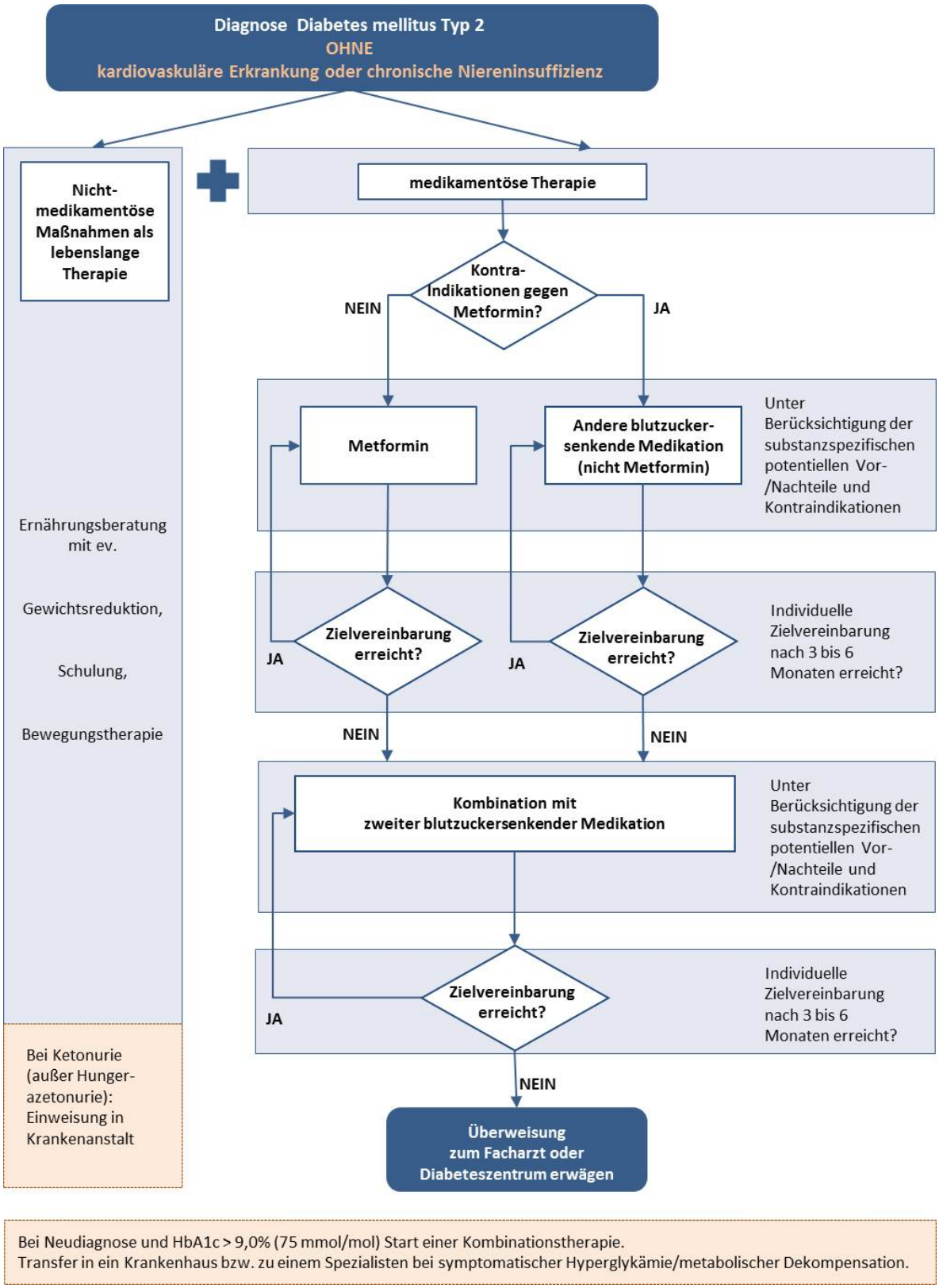


Abbildung 8: Blutzuckersenkende Therapie ohne kardiovaskuläres Risiko

3.3.1.3 Flow-Chart: Blutzuckersenkende Therapie MIT kardiovaskulärem Risiko

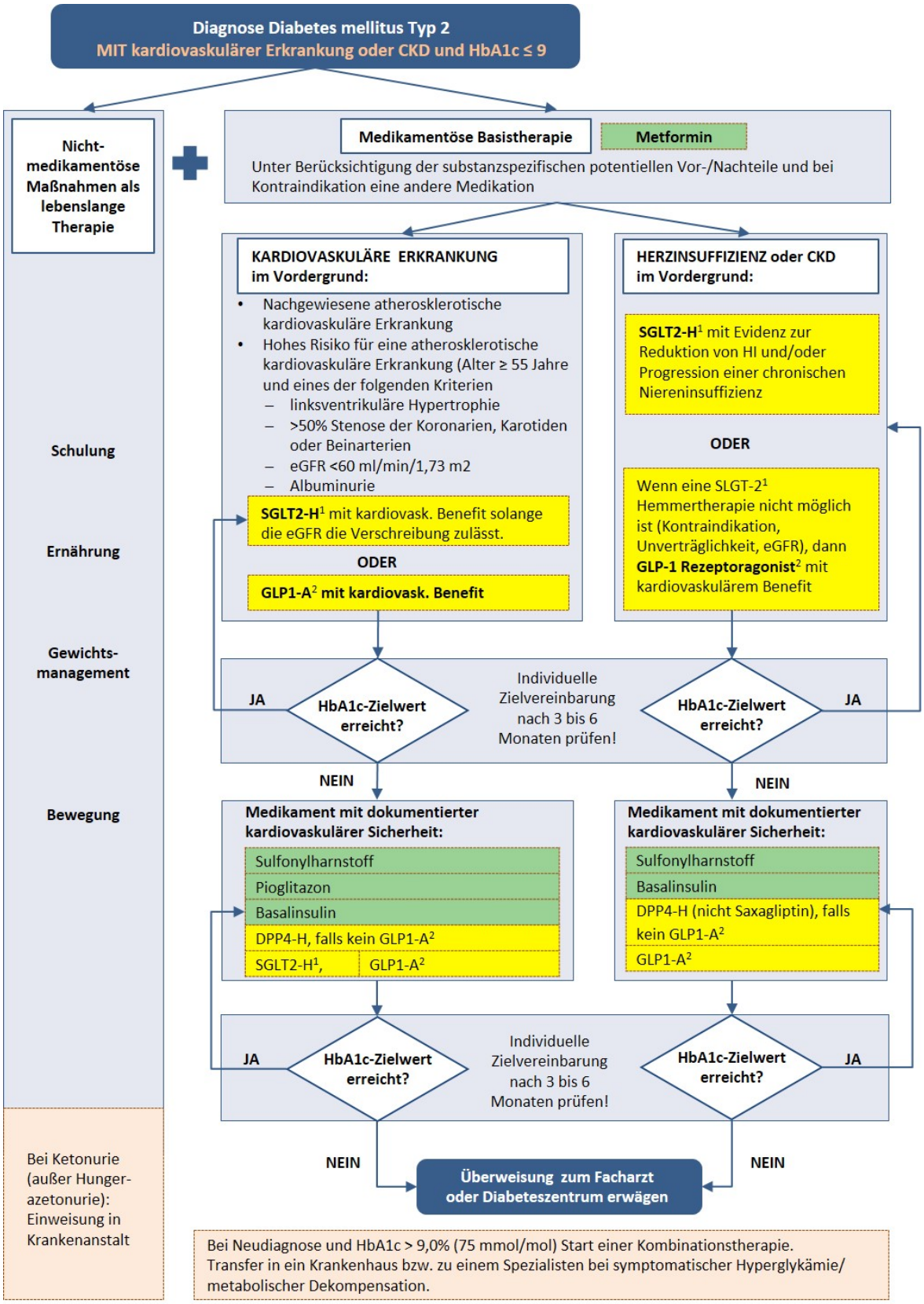


Abbildung 9: Blutzuckersenkende Therapie mit kardiovaskulärem Risiko

Grün = grüne Box im EKO

Gelb = gelbe Box im EKO

[1] SGLT2-H – im EKO in Zweitlinientherapie erstattet

[2] GLP1-A – im EKO als Drittlinientherapie unter definierten Kriterien erstattet

3.3.2 Ziele und Studienlage der blutzuckersenkenden Therapie

Die Hyperglykämie stellt einen entscheidenden Faktor in der Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen und makrovaskulärer Folgeerkrankungen dar.[4]

Zusätzlich führt eine erhöhte Blutglukosekonzentration zu Symptomen wie:

… Polyurie,
… Müdigkeit,
… Juckreiz,
… Sehstörungen,
… Trockenheitsgefühl im Mund,
… vermehrten Infekten u.a.

und kann im Rahmen sogenannter hyperglykämischer Entgleisungen Exsikkose, Niereninsuffizienz, Koma, die Notwendigkeit einer Spitalsbehandlung und auch den Tod zur Folge haben. Im Rahmen einer blutzuckersenkenden Therapie können hypoglykämische Reaktionen potentiell mit Koma und Tod als Folge auftreten.

Zu den allgemeinen Zielen der Therapie von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 zählen daher: [4]

… Vermeidung hyper- und hypoglykämischer Entgleisungen
… Vermeidung hyperglykämischer Symptome
… Vermeidung der Entwicklung/Progression von makro- und mikrovaskulären Spätschäden

Durch eine blutzuckersenkende Therapie kann das Risiko für hyperglykämische Entgleisungen reduziert und hyperglykämische Symptome günstig beeinflusst werden. Grundlage jeder Diabetestherapie stellen Lebensstilmaßnahmen dar. Dennoch benötigen viele Patienten im Verlauf der Erkrankung eine medikamentöse Therapie.

3.3.2.1 Studienlage

Zur Beurteilung, ob eine intensivierte Senkung des Blutglukosespiegels durch Einsatz von medikamentösen Interventionen bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus zu einer Reduktion des Risikos für das Auftreten von makro- oder mikrovaskulären Komplikationen führt, liegen Ergebnisse aus großen randomisierten Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) vor.

In der UKPDS wurde untersucht, ob bei Personen mit neumanifestiertem Diabetes mellitus Typ 2 eine intensivierte Blutglukosesenkung mittels Sulfonylharnstoff und/oder Insulin, oder - bei einem Teil der übergewichtigen Teilnehmer - mit Metformin, die Häufigkeit diabetischer Spätkomplikationen (mikro- und makrovaskulär) senken kann. In der Kontrollgruppe erfolgte eine weniger intensivierte Blutzucker-Senkung mittels Diät. Die Studienteilnehmer waren beim Einschluss in die Studie im Mittel etwa 53 Jahre alt. Bei einer Beobachtungsdauer von rund 11 Jahren und Einschluss von etwa 4000 Personen zeigte sich, dass bei Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin durch eine Senkung des HbA1c auf rund 7 % in der intensiviert therapierten Gruppe im Vergleich zu 7,9 % in der Kontrollgruppe der Endpunkt „jeder diabetesbedingte Endpunkt“, und hier v.a. Laserkoagulationen, signifikant reduziert werden konnte. Hinsichtlich makrovaskulärer Endpunkte und der Gesamtmortalität konnte kein vorteilhafter Effekt der intensivierten Blutzucker-Senkung gezeigt werden. Unter der intensivierten Therapie traten hypoglykämische Reaktionen, auch schwere, signifikant häufiger auf und das Körpergewicht entwickelte sich ungünstig. Demgegenüber fand sich

für übergewichtige Studienteilnehmer, bei denen eine intensivierte Blutzucker-Senkung mit Metformin durchgeführt wurde, trotz einer geringeren HbA1c-Senkung auf 7,4 % eine signifikante Verminderung der Gesamtsterblichkeit und der Häufigkeit von Herzinfarkten. Schwere Hypoglykämien traten unter Metformintherapie nicht signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe.[87,88]

Eine Nachfolgeauswertung, rund 10 Jahre nach Beendigung der ursprünglichen UKPDS, dokumentiert den Verlauf nach Abschluss der Studie 1997 bis ins Jahr 2007.[89] Eingeschlossen waren dabei noch rund 95 % der überlebenden ursprünglich randomisierten Teilnehmer. In der Nachbeobachtungszeit glichen sich die HbA1c-Werte der Interventions- und Kontrollgruppe zunehmend an. Nach den zehn Jahren zusätzlicher Beobachtungsdauer waren nun auch die Häufigkeit von Herzinfarkten und die Gesamtsterblichkeit durch die intensivierte Blutzucker-Senkung mit Sulfonylharnstoff oder Insulin signifikant reduziert (Herzinfarkte NNT 31 in 17 Jahren, Gesamtsterblichkeit NNT 22 in 17 Jahren). Auch das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen (Glaskörperblutungen, Laserkoagulationen oder Nierenversagen) war signifikant niedriger (NNT 26 in 17 Jahren). Die bereits in der ursprünglichen UKPDS festgestellte Reduktion der Gesamtsterblichkeit und der Herzinfarkte bei übergewichtigen, mit Metformin behandelten Personen blieb erhalten (Herzinfarkte NNT 14 in 18 Jahren, Tod NNT 12 in 18 Jahren). Mikrovaskuläre Komplikationen wurden durch die Metformin-Therapie nicht statistisch signifikant beeinflusst.

In die Studien ACCORD[90,91], ADVANCE[92] und VADT[93] waren Personen eingeschlossen, bei denen der Diabetes mellitus Typ 2 seit rund 8 bis 12 Jahren bestand und die zu Studienbeginn im Mittel 60 bis 67 Jahre alt waren. Das kardiovaskuläre Risiko der Studienteilnehmer war hoch bzw. hatten rund 30 bis 40 % der Teilnehmer bereits ein kardiovaskuläres Ereignis bei Studieneinschluss. In den Interventionsgruppen erfolgte eine intensivierte Blutzucker-Senkung auf HbA1c-Ziele <6 % bis <6,5 %. Dazu wurden Mehrfachkombinationen von oralen blutzuckersenkenden Substanzen und Insulin eingesetzt. Durch die intensivierte Blutzucker-Senkung konnte ein HbA1c-Unterschied von rund 1 bis 1,5 % zwischen den Interventionsgruppen und den Kontrollgruppen erreicht werden. Der in den Interventionsgruppen erreichte mittlere HbA1c-Wert betrug in der ACCORD-Studie 6,4 %, in der ADVANCE-Studie 6,5 % und in der VADT-Studie 6,9 %. In der ADVANCE und VADT-Studie konnten makrovaskuläre Komplikationen durch die intensivierte Behandlung nicht günstig beeinflusst werden. In der ACCORD-Studie sank durch die intensivierte Therapie zwar die Häufigkeit von nicht-tödlichen Herzinfarkten, gleichzeitig starben aber Studienteilnehmer, bei denen eine intensivierte Blutzucker-Senkung durchgeführt wurde, häufiger als solche mit moderater Blutzucker-Senkung (NNH 100 in 3,5 Jahren).

Ähnlich wie in der ADVANCE-Studie beeinflusste die normnahe Blutzucker-Einstellung auch in der ACCORD-Studie den Surrogatendpunkt Albuminurie günstig. In der ACCORD-Studie wurde durch die intensivierte Therapie auch das Risiko für die Entwicklung und das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie reduziert.

GLP-1 Agonisten

Die LEADER-Studie konnte eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) und sogar eine Reduktion der Gesamtmortalität unabhängig vom HbA1c-Wert erreichen.

Die REWIND-Studie untersuchte den GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid. Zu diesem Zweck wurden Patienten über ein breites kardiovaskuläres Risikospektrum, beginnend mit Menschen mit Typ 2

Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren bis hin zu Personen mit Typ 2 Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung rekrutiert.[94] In der im Median 5,4 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit konnte der primäre Endpunkt, nämlich der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um 12 % (relative Risikoreduktion) reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79 – 0,99). Es zeigte sich kein Unterschied im Effekt zwischen jenen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung und jenen ohne. Die Reduktion in der Gesamtmortalität erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,90 (0,80–1,01)). Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangs-HbA1c.

Die PIONEER-6 Studie zeigte die kardiovaskuläre Sicherheit von oralem Semaglutid bezüglich des primären Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) in einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv (85 % hatten eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung). Eine statistisch signifikante Reduktion des 3-Punkt MACE wurde aber verfehlt (HR 0,79 (0,57–1,11)).[95] In der Sustain-6-Studie[123] konnte für subkutan verabreichtes Semaglutid gegenüber Placebo eine Reduktion des 3-Punkt MACE erreicht werden (hazard ratio, 0,74 (0,58–0,95)).

Aufgrund dieser Datenlage kommt es zu einer Veränderung in der diabetischen Therapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, vor allem mit kardiovaskulärem Risikoprofil.

SGLT-2 Hemmer

In der rezent publizierten DAPA-HF Studie wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion eingeschlossen.[96] Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozin-therapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenöser Herzinsuffizienztherapie – oder kardiovaskulärer Tod) (HR 0,74 (0,65–0,85)). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorbestehend war, oder nicht.

Die CREDENCE-Studie war die erste renale Endpunktstudie eines SGLT-2 Hemmers, der den primären, kombinierten Endpunkt von Dialysepflichtigkeit, eGFR <15 ml/min/1,73 m^2, Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.[97] Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70 (0,59 – 0,82)).

Die EMPA-REG-Studie (Empagliflozin)[128] erreichte die kardiovaskulären Sicherheitsstandards und konnte eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) und sogar eine Reduktion der Gesamtmortalität unabhängig vom HbA1c-Wert erreichen.

Aufgrund dieser Daten sollten bei chronischer Niereninsuffizienz, SGLT-2 Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. (siehe Abbildung 11)

<u>Zusammenfassend kann festgestellt werden:</u>

… Metformin bleibt als Basistherapeutikum für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 entweder als Monotherapie oder als Kombinationspartner bestehen. Bei Patienten ohne CV Risiko bleibt es bei der Möglichkeit einer (Kombinations-)Therapie, die aus einem breiten Spektrum an

Wirkstoffen/Substanzklassen ausgewählt werden können. Bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und auch hohem Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung und/oder eingeschränkter Nierenfunktion soll ein SGLT-2 Hemmer (im EKO als Zweitlinientherapie, gelbe Box, RE2 erstattet) oder ein GLP1- Rezeptoragonist (dieser wird allerdings im EKO als Drittlinientherapie erstattet, gelbe Box RE1) mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit und nephroprotektivem Benefit eingeleitet werden. Diese Therapie kann bei Bedarf um eine Auswahl an weiteren Subtanzen/Substanzklassen erweitert und intensiviert werden.

- … Eine intensivierte Blutzucker-Senkung bei jungen Personen mit neumanifestiertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, durchgeführt mit **Insulin (Human-Insuline und Basal-Insuline in der grünen BOX im EKO; Insulinanaloga sowohl in der grünen als auch gelben BOX (langwirksame Insulinanaloga, RE1 und RE2) im EKO erstattbar), Sulfonylharnstoffen (grüne Box im EKO) oder Metformin (grüne BOX im EKO)** (übergewichtige Personen) führt möglicherweise zu einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit und zur Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Herzinfarkts sowie mikrovaskulärer Spätschäden.
- … Es kann durch die **intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin** zu einer Zunahme von (auch schweren) hypoglykämischen Reaktionen und zur Zunahme des Körpergewichts kommen.
- … Bei älteren Personen mit langjährig bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko führt eine Blutzucker-Senkung auf normnahe Zielwerte zu keiner gesicherten Senkung der Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen, in einer Studie aber zu einer Erhöhung der Gesamtsterblichkeit.
- … Es bestehen Hinweise, dass durch eine intensivierte Blutzucker-Senkung bei älteren Personen mit langjährig bestehendem Diabetes mellitus Typ 2, die Entwicklung bzw. der Verlauf einer diabetischen Retinopathie günstig beeinflusst werden kann.

3.3.2.2 Zielwerte der blutzuckersenkenden Therapie

Auf Basis der aktuell vorliegenden Evidenz zur Effektivität und Sicherheit der blutzuckersenkenden Therapie ist eine Festlegung der anzustrebenden Blutzucker-Senkung nur **individuell für jeden Patienten, unter Zugrundelegung des zu erwartenden Nutzen- Schaden-Verhältnisses möglich**.[4,6]

Dabei sollten folgende Parameter beachtet werden:[6]

- … Lebenserwartung
- … Diabetesdauer
- … Begleiterkrankungen
- … evtl. bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen
- … das Hypoglykämierisiko
- … die Durchführbarkeit und der Aufwand der notwendigen Interventionen
- … die Einstellung bzw. der Wunsch des Patienten

Zielwerte:

1. Bei **jungen, neumanifestierten Personen, bzw. Personen mit sehr kurzer Diabetesdauer** ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, bei denen eine intensivierte Blutzucker-Therapie eine Reduktion mikro- und makrovaskulärer Spätschäden erwarten lässt, wird häufig das Anstreben eines HbA1c Wertes ≤ 6,5 % (48 mmol/mol) angezeigt sein.[4]
2. Bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wird ein HbA1c-Wert < 7,0 % (53 mmol/mol) angestrebt.

3. Demgegenüber wird z. B. bei **Patienten im höheren Lebensalter mit langjähriger Krankheitsdauer, bekannten kardiovaskulären Erkrankungen** und möglicherweise stattgehabten schweren **Hypoglykämien** ein HbA1c-Ziel von 8 % (64 mmol/mol) und nötigenfalls bis 9 % (75 mmol/mol) ausreichend sein.[4]

Schwere oder häufig auftretende hypoglykämische Reaktionen stellen eine absolute Indikation für eine Therapiemodifikation inklusive höherer Blutglukoseziele dar.[7]

3.3.3 Blutzuckersenkende Therapie

3.3.3.1 Nicht-medikamentöse blutzuckersenkende Therapie

Die nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Blutzucker-Senkung umfassen:

1. **die strukturierte Patientenschulung**
2. **eine adäquate Ernährung und**
3. **ausreichende körperliche Bewegung**

Die strukturierte Schulung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Empfehlungen für eine adäquate Ernährung und zu moderater körperlicher Aktivität sowie eine motivierende Beratung für ein rauchfreies Leben stellen die Basis jeder blutzuckersenkenden Therapie dar (siehe Kapitel Individuelle Zielvereinbarung festlegen).

3.3.3.2 Medikamentöse blutzuckersenkende Therapie

Mittel der ersten Wahl bei der blutzuckersenkenden Therapie ist **Metformin** (in der grünen Box im EKO). Bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin muss jedoch angepasst an die individuellen Erfordernisse des Patienten ein anderes Medikament verordnet werden.

Wird der HbA1c-Zielwert unter der Metformintherapie bzw. unter einer anderen Medikation nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, so ist eine Therapiemodifikation mittels einer zweiten blutzuckersenkenden Medikation durchzuführen. Wird der Zielwert nach weiteren 3 bis 6 Monaten noch immer nicht erreicht, so ist eine Überweisung zum Facharzt oder zu einer Diabetesambulanz zu erwägen (siehe Flow-Chart zur blutzuckersenkenden Therapie ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Niereninsuffizienz).[98]

Liegt ein **hohes Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** (Abbildung 9) vor oder steht bereits eine **kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund** so sind SGLT-2 Hemmer (im EKO als Zweitlinientherapie, gelbe Box, RE2 erstattet) oder GLP1- Rezeptoragonisten (im EKO allerdings nur als Drittlinientherapie erstattet, gelbe Box RE1) mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit in Ergänzung zur Basistherapie (Metformin, grüne Box) einzusetzen. SGLT2-Hemmer können solange verschrieben werden, solange es die eGFR zulässt.[99]

Wenn der HbA1c-Zielwert nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht wird, werden weitere Medikamente mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit empfohlen:

- Sulfonylharnstoff (in der grünen Box im EKO)
- Pioglitazon (wenn mit Metformin keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte; in der grünen Box im EKO)
- Basalinsulin (in der grünen Box im EKO)

- DPP-4 Hemmer (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie)
- SGLT-2 Hemmer (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie (RE2))
- GLP-1 Analogon (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))

Wenn der HbA1c-Zielwert nach weiteren 3 bis 6 Monaten noch nicht erreicht wird ist eine Überweisung zum Facharzt oder zu einer Diabetesambulanz zu erwägen.

Steht eine **Herzinsuffizienz oder chronische Niereninsuffizienz im Vordergrund** so sind SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz und/oder Progression einer chronischen Niereninsuffizienz zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) zu erwägen. Wenn eine SGLT2-Hemmertherapie (im EKO als Zweitlinientherapie, gelbe Box, RE2 erstattet) nicht möglich ist (Kontraindikation, Unverträglichkeit, eGFR), dann ist ein GLP-1 Rezeptoragonist (im EKO nur als Drittlinientherapie erstattet, gelbe Box RE1) mit kardiovaskulärem Benefit einzusetzen. Wenn der HbA1c-Zielwert nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht wird, sind weitere Medikamente mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit zu erwägen:

- Sulfonylharnstoff (in der grünen Box im EKO)
- Basalinsulin (in der grünen Box im EKO)
- DPP-4 Hemmer, nicht Saxagliptin (in der gelben Box im EKO als Zweitlinientherapie)
- GLP-1 Analogon (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))

Wird der HbA1c-Zielwert nach weiteren 3 bis 6 Monaten noch immer nicht erreicht, so ist die Überweisung des Patienten zum Facharzt oder zu einem Diabeteszentrum zu erwägen.

Nachfolgend werden die wichtigsten Substanzgruppen und ihr Boxenstatus angeführt:

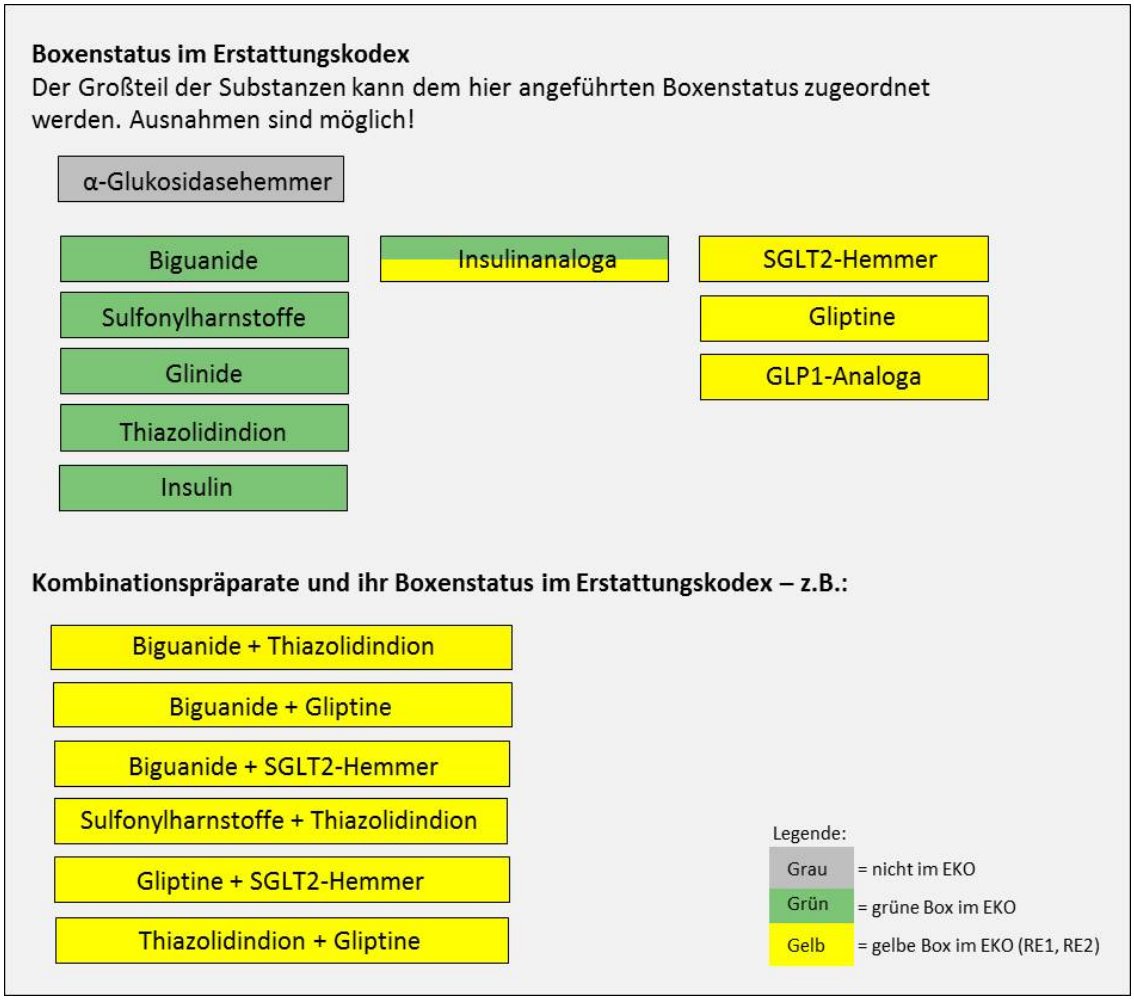


Abbildung 10: Boxenstatus der Substanzgruppen im EKO – blutzuckersenkende Therapie

3.3.3.2.1 Biguanide (Metformin, in der grünen Box im EKO)

In der UKPDS führte eine intensivierte Blutglukosesenkung mit Metformin im Vergleich zu einer weniger intensivierten Senkung in erster Linie mittels Diät bei übergewichtigen Personen mit neumanifestiertem Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit und der Häufigkeit von Herzinfarkten. Mikrovaskuläre Ereignisse konnten nicht signifikant beeinflusst werden.[87,89]

In der Monotherapie senkt Metformin das HbA1c um rund 1,5 %[4] ohne dabei die Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse zu erhöhen.[87,6,100]

Metformin hat eine gewichtsneutrale bis gewichtsreduzierende Wirkung und ist mit einer erhöhten Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert.[6] Ein Therapiebeginn mit niedriger Dosis und langsamer Dosissteigerung kann die gastrointestinalen Nebenwirkungen minimieren.

Während schwerer Erkrankungen, Durchfallerkrankungen, perioperativ und bei Untersuchungen mit Röntgenkontrastmitteln sollte Metformin pausiert werden.[4]

3.3.3.2.2 Sulfonylharnstoffe (in der grünen Box im EKO)

Eine intensivierte blutzuckersenkende Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin führte in der UKPDS im Vergleich zu einer weniger intensivierten Senkung bei neumanifestierten Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Reduktion mikrovaskulärer Spätkomplikationen[88] und möglicherweise auch zur Reduktion der Sterblichkeit und der Häufigkeit von Herzinfarkten.[89]

Die durch Sulfonylharnstoffe erreichbare HbA1c-Senkung beträgt im Mittel 1,5 %.[4] Das Risiko für das Auftreten hypoglykämischer Reaktionen ist unter Sulfonylharnstofftherapie erhöht.[4,6] Als unerwünschte Nebenwirkung tritt häufig eine Gewichtszunahme auf.[4,6]

3.3.3.2.3 Glinide (Repaglinid, in der grünen Box im EKO)

Die Wirkung einer blutzuckersenkenden Therapie mit Gliniden auf makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen ist nicht in Endpunktstudien untersucht.[101] Glinide erhöhen die Hypoglykämiegefahr und führen zu einer Gewichtszunahme.[6,102] Die zu erwartende HbA1c-Senkung beträgt rund 1 %.[4]

3.3.3.2.4 Thiazolidindion (Pioglitazon, in der grünen Box im EKO)

Das Ausmaß der HbA1c-Senkung ist dem anderer oraler blutzuckersenkenden Substanzen vergleichbar[101,103] und beträgt im Mittel 1,5 %.[4]

Unter der Therapie mit Pioglitazon besteht keine erhöhte Hypoglykämiegefahr.[6,101]

Ähnlich wie bei Sulfonylharnstoffen, Gliniden und bei Insulin kommt es durch die Glitazontherapie zu einer Zunahme des Körpergewichts.[6,101]

Mit der PROactive-Studie[104] liegt für den Vergleich Pioglitazon vs. Placebo eine randomisierte Studie vor, die auf die Evaluierung klinischer Endpunkte hin ausgelegt und ausreichend groß war. Dabei wurde Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zur bestehenden blutzuckersenkenden Therapie verabreicht. Während sich für den primären kombinierten Endpunkt (alle makrovaskulären Ereignisse) kein signifikanter Vorteil für Pioglitazon fand, zeigte sich, dass der sekundäre kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität plus nicht-tödlichem Herzinfarkt plus nicht-tödlichem Insult

statistisch signifikant seltener bei Personen mit Pioglitazontherapie auftrat. Dabei müssen 49 Personen über rund 3 Jahre mit Pioglitazon anstelle Placebo behandelt werden, um bei einer Person den Tod oder einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu verhindern. Für die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pioglitazon- und Placebobehandlung. Die Validität des Ergebnisses zum kombinierten sekundären Endpunkt wird aber auch deshalb diskutiert, da dieser im ursprünglich publizierten Protokoll nicht erwähnt wurde und keine ausreichende statistische Power bestand.[105, 106]

In der PROactive-Studie zeigte sich auch, dass unter Pioglitazontherapie hospitalisierungspflichtige Herzinsuffizienzen und Ödeme statistisch signifikant häufiger auftraten. Bei durchschnittlich einer von 22 Personen, die über rund 3 Jahre mit Pioglitazon behandelt wurden, trat eine Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Spitalsbehandlung auf, die ohne Pioglitazontherapie nicht aufgetreten wäre. Eine Herzinsuffizienz stellt deshalb auch eine Kontraindikation für den Einsatz von Pioglitazon dar. Nach den derzeit vorliegenden Daten scheint nur eine vorbestehende Herzinsuffizienz negativ beeinflusst zu werden.

Zusätzlich führt die Behandlung mit Pioglitazon auch zu einem vermehrten Auftreten von Knochenbrüchen.[107] Betroffen sind davon in erster Linie Frauen in der Menopause. Entsprechend den Ergebnissen einer Metaanalyse, beruhend auf randomisierten Studien[107], kam es bei rund jeder 36. Frau, die mit Pioglitazon behandelt wurde, zu einer zusätzlichen Fraktur. Für Männer ist eine erhöhte Frakturrate bisher nicht nachgewiesen.

Schließlich besteht auch der Verdacht, dass unter einer Pioglitazontherapie die Rate an Blasenkrebserkrankungen erhöht ist. Eine Metaanalyse[108], in die neben einer randomisierten Studie auch Beobachtungsstudien eingeschlossen waren, fand eine signifikante Risikosteigerung (RR 1,22 [95 %CI 1,07–1,39]). Ein bestehendes bzw. früheres Blasenkarzinom sowie eine Hämaturie stellen Kontraindikationen für die Pioglitazontherapie dar. In der veröffentlichten Studie von Levin konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Pioglitazon-Gabe und Blasenkarzinom gezeigt werden.[109] Weitere aktuelle Studiendaten legen nahe, dass Pioglitazon abhängig von der Dosishöhe und der Dauer der Einnahme möglicherweise das Blasenkrebsrisiko erhöhen könnte. Aus diesem Grund sollten Pateinten mit Langzeiteinnahme in höherer Dosierung regelmäßig auf Symptome eines Blasenkarzinoms untersucht werden.[110]

In einer rezenten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Pioglitazon bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber zum Rückgang einer fortgeschrittenen Leberfibrose führen kann.[111,112]

3.3.3.2.5 Gliptine (DPP4-Hemmer, in der gelben Box, RE1 und RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)

Für den Vergleich DPP4-Hemmer vs. Placebo (zusätzlich zur weiteren blutzuckersenkenden Therapie) liegen drei Studien[113,114,115] vor, in denen bei einer adäquaten Anzahl von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und über eine ausreichend lange Zeit die Effekte dieser Substanzen auf kardiovaskuläre Endpunkte untersucht wurde.

Für Alogliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Linagliptin wurde in placebokontrollierten Endpunktstudien die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt.[114,116,117,115] In einer Subgruppenanalyse traten unter Saxagliptin signifikant häufiger Herzinsuffizienzen mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung auf

Dieses Resultat wird von den Ergebnissen einer Metaanalyse, in der die Herzinsuffizienzhäufigkeit unter einer Therapie mit einem DPP4-Hemmer gegenüber anderen OADs bzw. Placebo untersucht wurde, bestätigt.[118]
In den genannten Studien[113,114] konnte keine erhöhte Häufigkeit von Pankreatitiden oder Pankreaskarzinomen festgestellt werden.

In der Kombination mit Metformin führen DPP4-Hemmer zu einer HbA1c-Senkung von rund 0,8 %.[4] Es besteht kein erhöhtes Hypoglykämierisiko und eine gewichtsneutrale Wirkung.[4,6]

DPP4-Hemmer führen zu gastrointestinalen Beschwerden.[4] Die Ergebnisse zweier Metaanalysen zeigen keine Hinweise auf häufigeres Auftreten von Atemwegs- oder Harnwegsinfekten.[103,119]

3.3.3.2.6 GLP1-Analoga (in der gelben Box, RE1, im EKO als Drittlinientherapie)

Für die GLP1-Analoga (Liraglutide[120], Lixisenatid (nicht im EKO)[121], Dulaglutide[122,94], Semaglutide (nicht im EKO) [123,95]) liegen zahlreiche Studien vor. Folgende Ergebnisse konnten gezeigt werden:[121]

… HbA1c Senkung bis 1,8 %
… Kein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien
… Gewichtsreduktion in kontrollierten Studien bis 4,5 kg

Die Pioneer-6-Studie erreichte bezüglich der kardiovaskulären primären Endpunkte (3-MACE) die geforderte kardiovaskuläre Sicherheit in einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv. Der primäre Endpunkt eines kardiovaskulären Benefit wurde allerdings nicht erreicht.[95]
Unabhängig vom HbA1c-Wert zeigte sich bei der REWIND[94]- und der LEADER[120]-Studie eine Senkung des kardiovaskulären Risikos. Zudem zeigten weitere nephrologische Analyseergebnisse der REWIND-Studie[122] sowie die LEADER-Studie[120] und die SUSTAIN-6-Studie[123], dass die mikrovaskuläre Schädigung der Augen und Nieren, die Hospitalisierungsrate und akutes Nierenversagen gesenkt, sowie das Fortschreiten einer Nierenfunktionsstörung verzögert werden konnten (Hierbei handelt es sich um explorative Ergebnisse).

Die EXCEL-Studie[124] (Exenatid) erbrachte den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit – verfehlte aber einen signifikanten kardiovaskulären Nutzen.

3.3.3.2.7 α-Glukosidasehemmer (Acarbose, nicht im EKO)

In den vorliegenden Untersuchungen besteht hinsichtlich der Gesamtmortalität und der diabetesbezogenen Mortalität kein signifikanter Unterschied zu einer Placebo- oder Sulfonylharnstofftherapie. Insgesamt sind die Effekte auf makro- oder mikrovaskuläre Spätschäden jedoch unzureichend untersucht.[125]

Die HbA1c Senkung beträgt rund 0,8 %.[125] Hypoglykämien treten nicht vermehrt auf.
Häufig treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die in Studien auch zu einer hohen Therapieabbruchrate führten.[126]

3.3.3.2.8 SGLT2-Hemmer (in der gelben Box, RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)

Eine rezente Metaanalyse[127] untersuchte die Effektivität und Sicherheit dieser Substanzgruppe im Vergleich zu Placebo und anderen Blutglukose senkenden Substanzen, sowohl als Monotherapie als auch als Add-on-Therapie.

Im Vergleich zu einer Placebogabe senken SGLT2-Hemmer den HbA1c-Wert im Mittel um rund 0,7 %, ohne dabei zu einem statistisch signifikanten Anstieg hypoglykämischer Reaktionen zu führen. Eine SGLT2-Hemmer-Therapie führt auch zu einer Reduktion des Körpergewichts.
Unabhängig vom Vergleich traten unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern Urogenitalinfekte signifikant häufiger auf.

In einer placebokontrollierten Endpunktstudie wurde für **Empagliflozin** eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (primärer Endpunkt) sowie der kardiovaskulären wie auch Gesamtmortalität gezeigt und ein nephroprotektiver Effekt nachgewiesen.[128]

Für die Beurteilung der gefundenen Unterschiede möglicher kanzerogener Effekte der SGLT2-Hemmer hinsichtlich deren Signifikanz war aufgrund der geringen Fallzahlen die Power zu gering. Für **Dapagliflozin** lag die Inzidenz von Blasenkarzinomen über der zu erwartenden Rate.

Für Canagliflozin zeigten die CANVAS[129]- und CREDENCE[97]-Studie folgende Effekte:

- Signifikante Senkung des kardiovaskulären Risikos
- Signifikante Verlangsamung des Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz

Für Dapagliflozin zeigten die DECLARE[130] Studie und die DAPA-HF Studie[96]:

- dass 3-MACE (kardiovaskuläre Mortalität, MCI, Apoplex) im Gegensatz zur EMPA-REG OUTCOME[128]- und zur CANVAS[129]-Studie nicht signifikant vermindert, aber der coprimäre Endpunkt signifikant verbessert wurde (kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)
- Sicherheit bei Nierenfunktionseinschränkung
- Signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)

Zu beachten ist, dass die aktuellen Fachinformationen keine Verwendung eines SGLT-2 Hemmers unter einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m2 vorsehen (allerdings wurden in der CREDENCE-Studie auch bei einer GFR > 30 nephroprotektive Effekte beobachtet).

Nachfolgend wird eine Übersicht zu den Evidenzen zu kardiovaskulärer Sicherheit und den Vorteilen antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien dargestellt:

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		sekundärer Endpunkt [a]						
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	=
EXAMINE; Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	n.b.
EXCSEL, Exenatid	= (3-MACE)	=	↓	=	=	=	=	n.b.
LEADER, Liraglutid	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=	↓
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
REWIND, Dulaglutide	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutide oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	n.b.
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod und HHI)	=	=	=	=	=	↓	↓
DAPA-HF[b], Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod, HHI , dringende Herzinsuff. Visite))	n.b.	↓	↓	n.b.	n.b.	↓	=
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓ (komb. Endpunkt)[c]	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt)[d]	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

[a] hypothesengenerierend; [b] DAPA-HF rekrutierte Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF), ca.42% der Studienteilnehmer hatten einen bekannten Diabetes mellitus
[c] jegliche Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortaltität; [d] Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt, (einschließlich stummer Infarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention der Koronarien oder Beinarterien, Amputation über dem Knöchel
n.b. nicht berichtet

Abbildung 11: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien
Quelle: ÖDG, Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update April 2020, in: https://www.oedg.at/pdf/2004-leitlinien-update.pdf (Stand: 24.4.2020)

3.3.3.2.9 Insulin und Insulinanaloga (grüne und gelbe Box im EKO)

Aufgrund des progressiven Verlaufes der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus mit zunehmender ß-Zelldysfunktion wird bei vielen Patienten eine Insulintherapie notwendig. Da bei der überwiegenden Zahl der Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine endogene Insulinsekretion weiterhin vorhanden ist, sind komplexe Insulintherapieregime meist nicht nötig.[6]

Häufig ist die Verabreichung eines **„Basisinsulins“** in Form von **NPH-Insulin** (grüne Box im EKO) oder langwirksamen Insulinanaloga (in erster Linie Insulin Glargin und Insulin Detemir; gelbe Box im EKO, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therapieeinstellung möglich ist) ausreichend. Die Gabe eines Basalinsulins vor dem Schlafengehen in Kombination mit der Gabe einer oralen blutzuckersenkenden Medikation (in erster Linie Sulfonylharnstoff oder Metformin) führen gegenüber einer Insulinmonotherapie zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle (vergleichbare HbA1c-Änderung und Hypoglykämiehäufigkeit) bei günstigerer Entwicklung des Körpergewichts, sofern Metformin als Kombinationspartner verwendet wurde.[131]

Eine weiter fortschreitende Einschränkung der endogenen Insulinsekretion kann auch die zusätzliche Verabreichung von Bolusinsulin in Form von humanem Normalinsulin (grüne Box im EKO) oder kurzwirksamem Insulinanaloga (grüne Box im EKO) notwendig machen.[6] Als Insulinregime kommen prinzipiell sowohl die Konventionelle Insulintherapie (Prämix-Insulin 2 bis 3 mal täglich) oder eine Intensivierte Insulintherapie (Basisinsulin plus an die Nahrungsaufnahme angepasstes Bolusinsulin plus Korrekturinsulin, selten auch in Form einer Insulinpumpentherapie) in Frage.

<u>Insulinanaloga:</u>
Im Vergleich zu NPH-Insulin kann durch eine Behandlung mit Insulin Glargin (gelbe Box im EKO, RE2, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therpieeinstellung möglich ist) und Insulin Degludec (gelbe Box im EKO, RE2, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therpieeinstellung möglich ist) das Risiko für nächtliche hypoglykämische Reaktionen (bei Verabreichung des Insulins vor dem Schlafengehen) bzw. für schwere Hypoglykämien (bei Verabreichung morgens) gesenkt werden.[6,132,133]

Insulin Glargin U300 (Toujeo) ist eine konzentriertere Galenik von Insulin Glargin (300 IE/ml). Dadurch wird eine Verlängerung der Wirkdauer bei ca. 15 % geringerer Wirkstärke erreicht.

Auch durch Insulin Detemir (gelbe Box im EKO, RE1, wenn mit Insulinen aus der grünen Box keine ausreichende Therapieeinstellung möglich ist) kann das Risiko für Hypoglykämien reduziert werden und eine geringere Gewichtszunahme erreicht werden.[132]

Im Vergleich der beiden langwirksamen Analoga bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede in den Effekten[134], wobei unter Detemir eine geringere Gewichtszunahme bei allerdings häufigeren Reaktionen an der Einstichstelle gegeben ist. Durchschnittlich scheinen bei Verwendung von Detemir höhere Dosen notwendig zu sein.

Hinweise aus Kohortenstudien auf eine erhöhte Karzinomhäufigkeit bei Therapie mit Insulin Glargin wurden in der randomisiert kontrollierten Origin-Studie[135] nicht bestätigt, auch wenn dies nicht als sicherer Beleg für dessen Unbedenklichkeit gewertet werden kann. Dieser Endpunkt wurde jedoch nur im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet und damit nicht systematisch erfasst, sodass die Ergebnisse auch nicht als Beleg für die Unbedenklichkeit von Glargin gewertet werden können.

Mit dem Insulin Degludec (Tresiba) ist in Europa ein neues lang wirksames Insulin zur Behandlung von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Studien aus den Jahren 2012 und 2013 zeigten eindeutig, dass im Vergleich zu Insulin Glargin (Lantus) durch dieses neue Insulin das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien (auch nächtlicher und schwerer) signifikant gesenkt wird.[136,137,133] Da es in den vorliegenden klinischen Studien Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Tresiba-Behandlung gab, wurde von der FDA (Food and Drug Administration) die Zulassung vorerst gestoppt und gefordert, dass weitere Studien zur Sicherheit von Insulin Degludec durchgeführt werden.[138] Die DEVOTE-Studie[133] zeigte nun im Jahr 2017 beim Wirkstoff Degludec kein höheres kardiovaskuläres Risiko als bei Insulin Glargin.

Für die kurzwirksamen Insulinanaloga Humalog (Lispro), Aspart (Novorapid) und Glulisin (Apidra) (alle in der grünen Box im EKO) konnten trotz ihres theoretisch vorteilhaften Wirkprofils, bisher keine überzeugenden klinischen Vorteile gezeigt werden.[139]

3.3.3.3 Nicht-übergewichtige Personen

Die vorliegenden Untersuchungen zu Diabetes mellitus Typ 2 wurden hauptsächlich an übergewichtigen Patienten durchgeführt. Deshalb ist eine Aussage, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Übergewicht in gleicher Weise von der medikamentösen blutzuckersenkenden Therapie profitieren, nur eingeschränkt möglich. Vorhandene Studien geben zumindest einen Anhaltspunkt dafür, dass bei Patienten mit Normalgewicht eine vergleichbare Blutzucker-Senkung erreicht werden kann. So liegen zum Beispiel für Metformin zwei retrospektive Beobachtungsstudien vor, die eine vergleichbare HbA1c-Senkung für die verschiedenen BMI-Subgruppen zeigten.[140,141]

In der UKPDS[87,88] wurden Patienten mit und ohne Übergewicht eingeschlossen, wobei Übergewicht als 120 % des Normalgewichts definiert war. Von insgesamt 3867 Teilnehmern waren 2505 entsprechend dieser Definition nicht übergewichtig. Der BMI der Studienteilnehmer betrug aber dennoch im Mittel etwa 28 kg/m^2 (mit einer SD von rund 6). Insgesamt konnten Patienten durch die intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich der Senkung von makro- und mikrovaskulären Komplikationen profitieren.[88,89] Da aber auch in dieser Studie die überwiegende Anzahl der Teilnehmer nach heutiger Definition übergewichtig war, können die Ergebnisse dieser Studie einen Anhaltspunkt dafür bieten, aber nicht belegen, dass Personen ohne Übergewicht von einer initialen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin profitieren. Daten zu den anderen Substanzklassen bei Patienten ohne Übergewicht fehlen.

Wichtig erscheint jedenfalls, dass bei Patienten ohne Übergewicht an das Vorliegen eines Typ 1 Diabetes mellitus oder auch eines MODY gedacht wird und entsprechende regelmäßige Evaluierungen erfolgen.

3.4 BLUTDRUCKSENKENDE THERAPIE

3.4.1 Flow-Chart: Blutdrucksenkende Therapie

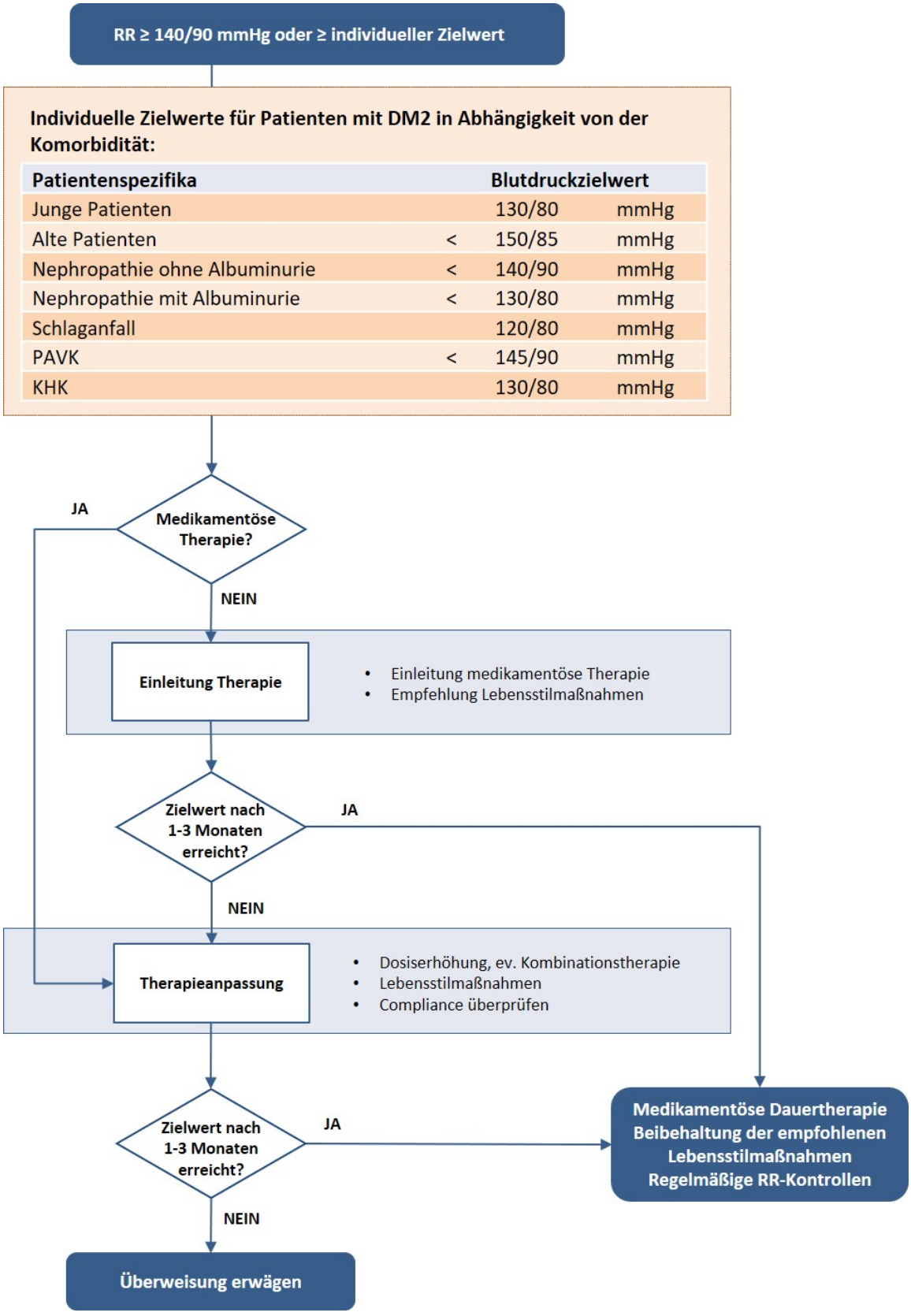


Abbildung 12: Blutdrucksenkende Therapie

3.4.2 Definition und Diagnosestellung

Eine Hypertonie besteht, wenn bei mindestens zwei Gelegenheitsblutdruckmessungen an zwei unterschiedlichen Tagen **Blutdruckwerte von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch** vorliegen.[142]

Eine methodisch standardisierte auskultatorische Blutdruckmessung ist eine wichtige Voraussetzung für die Ermittlung valider und vergleichbarer Werte:

- … Die Messung erfolgt nach drei bis fünf Minuten Ruhe im Sitzen.
- … Der Arm liegt entspannt in Herzhöhe auf.
- … Die Blutdruckmanschette muss hinsichtlich der Größe für den Patienten geeignet sein. Für Patienten mit besonders kräftigen Oberarmen wird eine besondere, breitere Manschette benötigt.

Definition	Blutdruck systolisch (mmHg)		Blutdruck diastolisch (mmHg)
Optimal	**< 120**	und	**< 80**
Normal	**120–129**	und/oder	**80–84**
Hochnormal	**130–139**	und/oder	**85–89**
Hypertonie Grad I	**140–159**	und/oder	**90–99**
Hypertonie Grad II	**160–179**	und/oder	**100–109**
Hypertonie Grad III	**≥ 180**	und/oder	**≥ 110**
Isolierte systolische Hypertonie	**≥ 140**	und	**< 90**

Tabelle 9: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte[142]
Die isolierte systolische Hypertonie sollte ebenfalls in die Grade I, II und III mit den beschriebenen Grenzwerten eingeteilt werden, solange der diastolische Wert < 90 mmHg liegt.

Häufige Ursache falsch hoher Blutdruckwerte ist das Weißkittelphänomen:[142]
Beim „Weißkittelphänomen“ sind die Blutdruckwerte nur bei Kontakt mit medizinischem Personal, aber auch bei anderen Stresssituationen erhöht. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Weißkittelphänomens, so kann dieses mittels mehrfacher häuslicher Selbstmessungen bestätigt oder ausgeschlossen werden. Patienten mit Weißkittelphänomen haben häufiger schlechtere metabolische Risikofaktoren, nicht symptomatische Organschäden, welche das Auftreten von kardiovaskulären Risiken begünstigen.

3.4.3 Ziele der blutdrucksenkenden Therapie

3.4.3.1 Studienlage

Der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Bluthochdruck hinsichtlich einer Reduktion klinisch relevanter Ereignisse wie Morbidität und Mortalität ist gut belegt.[143,144] Hinsichtlich der makrovaskulären Morbidität und Mortalität war in mehreren kontrollierten und randomisierten Studien der absolute Nutzen einer Blutdrucksenkung dem Nutzen der Blutzuckersenkung überlegen. [144,145]

3.4.3.2 Zielwerte in der antihypertensiven Therapie von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2

International werden für Patienten mit Diabetes unterschiedliche Blutdruckzielwerte empfohlen (ADA: < 140/90 mm Hg, AHA und ESH/ESC: < 130/90 mm Hg). Zumindest sollte das Erreichen der **konservativen Blutdruckzielwerte von < 140/90 mm Hg angestrebt** werden. Zudem werden für Patienten mit Diabetes in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter die nachfolgend dargestellten individuellen Zielwerte empfohlen:[8]

Patientenspezifika	Blutdruckzielwert	Kommentar
Junge Patienten	**130/80 mmHg**	Benefit vor kurzem gezeigt
Alte Patienten	**< 150/85 mmHg**	Zielwert hängt von den Komorbiditäten und ihrer Komplexität ab.
Nephropathie ohne Albuminurie	**< 140/90 mmHg**	
Nephropathie mit Albuminurie	**< 130/80 mmHg**	Benefit am größten bei 120/80 mmHg
Schlaganfall	**120/80 mmHg**	Patienten mit gleichzeitiger KHK 130/80 mmHg
PAVK	**< 145/90 mmHg**	Bei kritischer Extremitätenischämie können passager höhere Blutdruckwerte notwendig sein (bis zur Revaskularisierung).
KHK	**130/80 mmHg**	Zu niedrige diastolische Blutdruckwerte (< 70 mmHg) sind mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert.

Abbildung 13: Individuelle Zielvereinbarung in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter

3.4.4 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie

Einigkeit besteht, dass neben der Implementierung von **Lifestyle-Interventionen** auch rasch eine blutdrucksenkende pharmakologische Therapie begonnen werden sollte. Diese Empfehlungen beruhen darauf, dass die Evidenz für den Nutzen einer pharmakologischen Blutdruck-Senkung robuster ist, als für den Nutzen von Lifestyle-Interventionen.[146] Weitgehende Einigkeit besteht auch dahingehend, dass die initiale pharmakologische Therapie einen **ACE-Hemmer** oder **AT2-Blocker** beinhalten sollte und bei Nichterreichen des Therapieziels zügig durch Dosiserhöhung oder **Kombinationstherapie** intensiviert werden sollte.

<u>Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie wird folgender Algorithmus empfohlen:</u>

- Initiierung von Lifestyle-Modifikationen und
- Beginn einer pharmakologischen blutdrucksenkenden Therapie in erster Linie mit einem ACE-Hemmer[147] oder AT2-Blocker[147], Thiazid-Diuretikum oder Kalziumkanal Blocker, bzw. einer Kombination von Medikamenten dieser Substanzklassen. Etwaige Komorbiditäten sind zu berücksichtigen (z. B. ß-Blocker bei koronarer Herzkrankheit).
- Monatliche Kontrollen hinsichtlich des Erreichens des Therapieziels

- … Bei Nichterreichen des Therapieziels Intensivierung der blutdrucksenkenden Therapie durch Dosiserhöhung bzw. Kombinationstherapie[148] (primär Kombination der first-line blutdrucksenkenden Substanzen, dann bei Notwendigkeit andere Substanzen, bzw. je nach Komorbidität)
- … Überweisung, wenn trotz Mehrfachkombination das Therapieziel nicht erreicht wird

Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Die Teilnahme an einer strukturierten Schulung für die Behandlung des arteriellen Hypertonus bietet dem Patienten eine sehr gute Möglichkeit zur Steigerung der aktiven Mitarbeit. In einer Arbeit von Trocha[149] aus dem Jahr 1999 wurden die 10-Jahres-Nachuntersuchungsdaten einer entsprechenden Studie publiziert, woraus hervorgeht, dass durch Schulung zum Blutdruckselbstmanagement das Risiko für das Auftreten von harten Endpunkten relativ bis zu 70 % reduziert wurde. Inhalte der Schulung sind das Erlernen der korrekten Blutdruckmessung sowie die Prinzipien der nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie zu verstehen und nach Möglichkeit das selbständige Anpassen der Medikation. Durch die engmaschige Kontrolle ist eine optimale Verlaufskontrolle auch bei sich ändernden individuellen Situationen (z. B. Gewichtsänderung, Änderung der Ernährungsgewohnheiten, bei Erkrankungen etc.) möglich.

3.5 LIPIDSENKENDE THERAPIE

3.5.1 Flow-Chart: Lipidsenkende Therapie

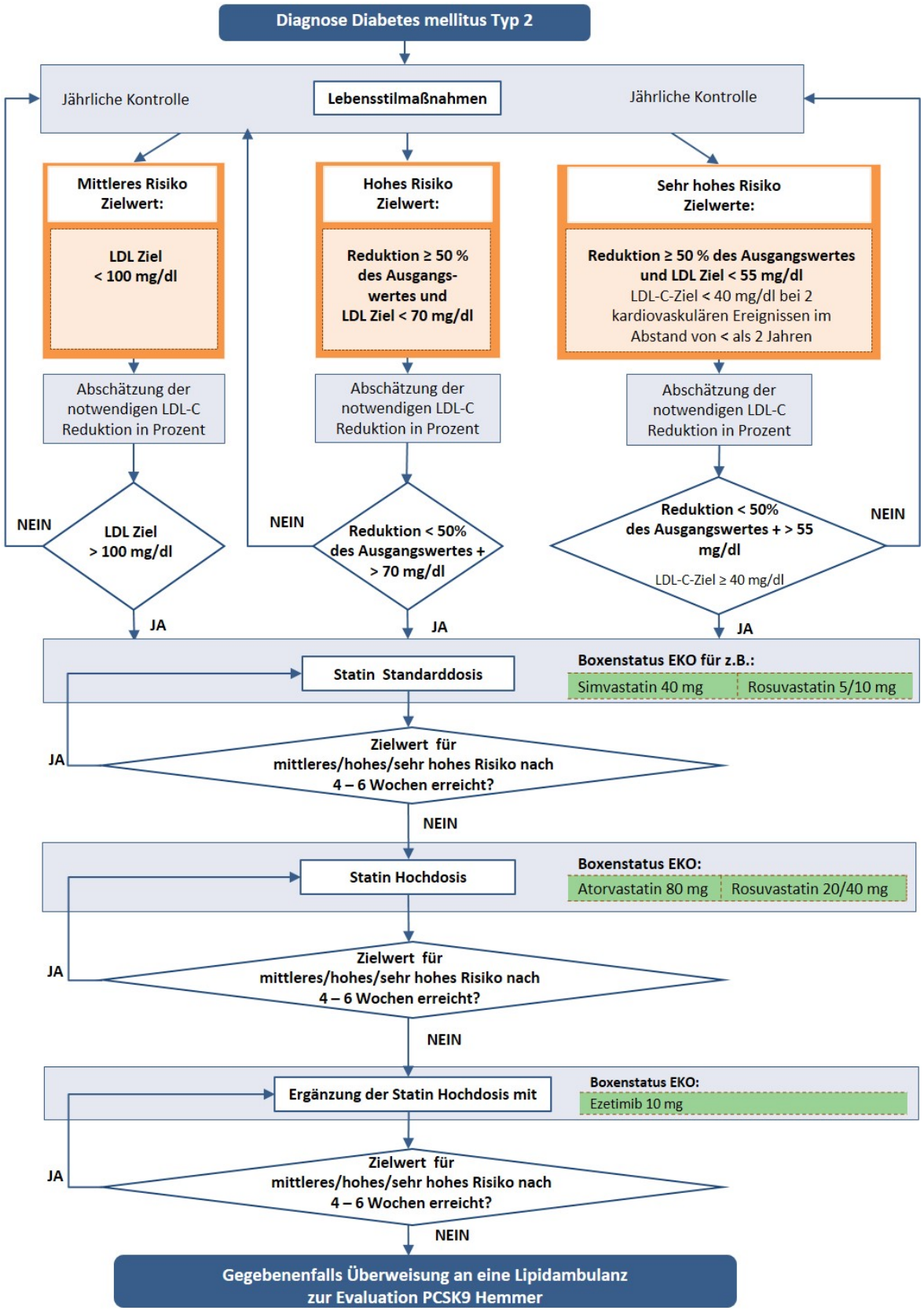


Abbildung 14: Lipidsenkende Therapie

3.5.2 Zielwerte und Therapie

Hyper- und Dyslipidämie tragen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität diabetischer Patienten bei. Überzeugende Daten zeigen, dass eine medikamentöse Therapie mit Statinen das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes senken kann.[150]

Unabhängig vom Ausmaß der Hypercholesterinämie haben Patienten mit Diabetes gegenüber Patienten ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko; kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes. Aufgrund der klaren Datenlage zum kardiovaskulären Risiko bei Diabetes werden Patienten mit Diabetes mellitus in den Leitlinien der ESC in die **Risikokategorie „hohes“** (ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Endorganerkrankung) **oder „sehr hohes“** (mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganerkrankung) **kardiovaskuläres Risiko** eingeordnet. Dies gilt unabhängig vom Typ des Diabetes.[150]
Nachdem der Nutzen der LDL-C-Reduktion (unabhängig vom Ausgangswert) umso deutlicher ausfällt, je höher das vaskuläre Gesamtrisiko ist, gelten laut neuer ESC-Leitlinie für die verschiedenen Risikokategorien abgestufte Zielwerte für das unter Lipidtherapie anzustrebende LDL-C (Tabelle 10)[151].

Kategorie	Risikoevaluation	LDL-C-Ziel
Sehr hohes Risiko	• Diabetes mit manifester Atherosklerose • Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie) • Diabetes mit ≥ 3 weiteren Risikofaktoren (Alter (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Hypertonie, Rauchen, Adipositas) • Typ-1 Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Dauer	**LDL-C Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel <55 mg/dl** LDL-C-Ziel < 40 mg/dl bei 2 kardiovaskulären Ereignissen im Abstand von weniger als 2 Jahren
Hohes Risiko	• Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥ 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor	**LDL-C Reduktion ≥ 50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel < 70 mg/dl**
Mittleres Risiko	• Junge Patienten (Typ-1 Diabetes < 35 Jahre, Typ-2 Diabetes < 50 Jahre) mit Diabetes-Dauer < 10 Jahren ohne weiterem Risikofaktor • Die jeweiligen Zielwerte für das Non-HDL Cholesterin liegen um 30 mg/dl über jenen für das LDL-C	**LDL-Ziel <100 mg/dl**

Tabelle 10: Lipidzielwerte bei Personen mit mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko
Quelle: ESC Leitlinie (The Task Force for the management of dyslipidaemias, Eur Heart J, 2020)

Rückrechnungstabelle für ursprüngliche LDL-C-Werte:
Für Patienten, die mit Statinen und/oder Ezetimib vorbehandelt sind, hat die Österreichische Atherosklerose-Gesellschaft eine Tabelle zur Rückrechnung auf den ursprünglichen (unbehandelten) Wert veröffentlicht (Tabelle 11).[155]

Dosis	Pravastatin	Fluvastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Ezetimib	EZE + Atorvastatin	EZE + Rosuvastatin
10 mg	1,3		1,4	1,5	1,8	1,2	1,7	2,1
20 mg	1,4	1,2	1,4	1,7	2,0		2,0	2,4
40 mg	1,4	1,3	1,6	1,9	2,3		2,3	3,0
80 mg		1,4	1,8	2,0			2,4	

© Th. Stulnig, 2016
Die unter Therapie mit einem Statin und/oder Ezetimib (EZE) gemessenen LDL-C-Werte, multipliziert mit den in der Tabelle angegebenen Faktoren, ergeben die ursprünglichen Werte ohne lipidsenkende Therapie.
Rechenbeispiel: Ein Patient wird mit Atorvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg behandelt und hat ein LDL-C von 100 mg/dl.
Laut Umrechnungstabelle ist ein unbehandelter LDL-C-Wert von 230 mg/dl (100 mg/dl x 2,3) anzunehmen, das entspricht 3 Punkten im DLCN-Score.

Tabelle 11: Tabelle für die Rückrechnung auf ursprüngliche (unbehandelte) LDL-C-Werte für die FH-Diagnose mittels DLCN-Score
Quelle: Vgl. Höllerl F. (2019)151

Lipidstatus:[150]
Folgende Parameter sind Bestandteil einer kompletten Lipiddiagnostik und sollten unbedingt erhoben werden:

- Gesamtcholesterin
- Triglyzeride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Nicht-HDL Cholesterin (sollte bei Triglyzeriden >200 als Therapieziel verwendet werden)
- Lp(a) einmalig zu bestimmen

Indikation zur medikamentösen Therapie:[150] Grundsätzlich qualifizieren sich auf Basis der zu erreichenden Zielwerte die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes sowie jene Patienten mit Typ 1 Diabetes, die eine Albuminurie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen für eine lipidsenkende Therapie. Unter 40-Jährige Patienten mit Diabetes, die keine Diabetes-Komplikationen haben, keine weiteren Risikofaktoren, und ein LDL-C <100 mg/dl benötigen möglicherweise keine lipidsenkende Therapie.

Therapieziele:[150]
Unter medikamentöser Lipid-senkender Therapie sollen Lipidwerte wie in Tabelle 10 dargestellt angestrebt werden.

- Das **primäre Ziel** der Therapie ist das **LDL-Cholesterin** (Evidenzklasse A).
- Ein **sekundäres Therapieziel** stellt **bei Triglyzeriden > 200 mg/dl das Nicht-HDL-Cholesterin** dar (Evidenzklasse B).

Initiale Therapie:[150]
In den meisten Fällen wird ein **Statin** zur initialen Therapie herangezogen werden. Die initiale Auswahl ist jedenfalls aber vom Lipidstatus abhängig.

Wenn nach Einleitung einer Statintherapie der TGWert nicht unter 200 mg/dl sinkt, sollte die **zusätzliche Gabe eines Fibrates** erwogen werden.

Eine Fibrattherapie sollte bei extrem hohen TGWerten (900 mg/dl) in Erwägung gezogen werden.

Als Startdosis sollte bei Statinen mit evidenzbasierten Dosierungen (äquivalent zu 40mg Simvastatin) begonnen werden. Eine Statintherapie sollte nach o.a. Zielwerten bzw. bis zur höchsten tolerierten Dosis gesteigert werden (Evidenzklasse A).

Möglichkeiten der sequentiellen Erweiterung einer Statintherapie sind bei nicht Erreichen des Therapiezieles:

- Ezetimib: senkt LDL-C ca. weitere 15 %
- PCSK9-Inhibitoren: Alirocumab 150mg oder Evolocumab 140mg jede zweite Woche s.c. senken LDL-C > 50 %. **Erstverordnung laut EKO nur bei Vorliegen definierter Kriterien durch spezielle endokrinologische Stoffwechselzentren.**

Die Überweisung an eine Lipidambulanz wird empfohlen, wenn die Lipidzielwerte (Tabelle 10) unter maximal verträglicher Statin/Ezetimib Therapie nicht erreicht werden.

Monitoring und Sicherheitslabor:[150]
Der Effekt einer eingeleiteten Therapie sollte nach 4–6 Wochen reevaluiert werden und als Basis einer etwaigen Therapieanpassung dienen. Bei stabiler Therapie sind Kontrollen alle 12 Monate anzustreben.

Laborchemische Nebenwirkungen (Muskel und Leber) sind sehr selten. CK, GOT, GPT, sollten vor Beginn einer Statintherapie gemessen werden. Eine Routinekontrolle der CK im Follow-up wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen.

Auf die Möglichkeit einer (extrem seltenen) symptomatischen Myopathie muss der Patient hingewiesen werden.

3.5.3 Studienlage

3.5.3.1 Lipidsenkenden Therapie und deren Evidenzlage[151]

Die Möglichkeiten, über Lebensstilmaßnahmen (Diät, vermehrte körperliche Aktivität) das LDL-C günstig zu beeinflussen, sind limitiert.[152] Als initiale lipidsenkende Therapie werden in den meisten Fällen Statine empfohlen;[152,153,154] in Studien war damit eine LDL-C-Absenkung um 21–55 % des Ausgangswerts erzielbar.[153,154,155] Für Ezetimib wird eine LDL-C-Reduktion um ca. 15 % angegeben.[153,154,155] Durch zusätzliche Verabreichung eines PCSK9-Hemmers kann über die Statintherapie hinaus – unabhängig von der Intensität der Vortherapie – eine LDL-C-Absenkung um 50–70 % erreicht werden.[153,154] Die Therapiewahl orientiert sich am individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko und, daraus abgeleitet, an der Differenz zwischen dem aktuellen Ist-Wert und dem angestrebten LDL-C-Zielwert. Daneben sind individuelle Verträglichkeiten zu berücksichtigen. Studien, in denen Personen mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) zusätzlich zu einer hoch bzw. mittelintensiven Statintherapie mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab behandelt wurden (FOURIER, GLAGOV), zeigten:

- Je niedriger das erreichte LDL-C, desto ausgeprägter ist die kardiovaskuläre Risikoreduktion und desto stärker ist der Rückgang atherosklerotischer Plaques. Beides gilt – bei guter Verträglichkeit – auch bei sehr niedrigen LDL-C-Werten von 20 mg/dl und darunter.[156,157,158,159,160]

3.5.3.2 Substanzen und deren Evidenzlage[150]

Basis der Therapieempfehlungen sind die Leitlinien der ESC[161,162], des AACE/ACE[163] sowie mehrere Metaanalysen der verfügbaren Statinstudien[164,165,166], wobei eine davon sich spezifisch auf Patienten mit Diabetes mellitus bezieht[165].
Diese Metaanalysen belegen auch den klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL Senkung und der Reduktion des vaskulären Risikos. Es soll aber auch erwähnt werden, dass die neuen, noch strengeren ESC Leitlinienempfehlungen bezüglich Lipidsenkung von vielen auch kritisch gesehen werden. Der Arzneimittelbrief (AMB 2019, 53,73) sieht die neuen strengen LDL-Zielwerte als zu wenig belegt an und die Leitlinie selbst wird wegen mangelnder Transparenz der Methodik und massiver Interessenskonflikte der Autoren kritisiert. Durch die neuen Risiko-Definitionen werden die Grenzen zwischen Primär- und Sekundärprävention aufgehoben und dies führt zu einer erheblichen Ausweitung der Indikationen insbesondere für die PCSK-9 Hemmer. In die gleiche Kerbe schlägt auch das Arznei-Telegramm (a-t 2019;50: 89–90), welches die neuen Leitlinienempfehlungen als weder evidenzbasiert noch unabhängig erstellt erachtet.

Ezetimib:
Die Evidenz zur Kombination von Ezetimib mit einem Statin stammt aus der IMPROVE-IT Studie[167]. In dieser konnte bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom durch die Kombination im Vergleich zu einer Monotherapie mit Statinen eine signifikante weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet werden.

PCSK9-Hemmer:
Die Evidenz zu PCSK9-Hemmern auf Basis einer Statintherapie stammt aus der FOURIER Studie (Evolocumab)[168] und deren Subanalysen, in denen sich Patienten mit Diabetes mellitus nicht von denen ohne Diabetes in ihren klinischen Vorteilen durch die Behandlung unterschieden. Ergänzend dazu gibt es Evidenz aus der ODYSSEY OUTCOMES Studie (Alirocumab)[169], in der ebenfalls 29 % der Population zu Studienbeginn an Diabetes erkrankt waren.

Fibrate:
Die Evidenz zur Therapie mit Fibraten stammt aus der VAHIT Studie, in der eine Subgruppe von 627 Diabetikern untersucht wurde[170], sowie aus (post-hoc) Analysen der FIELDS Studie[171] und der ACCORD Studie[172]. In den beiden letzteren wurde Fenofibrat meist „on top“ der Statintherapie eingesetzt.

Für die Kombination verschiedener Lipidsenker gibt es mit Ausnahme der oben angeführten Studien zurzeit ausschließlich die pathophysiologischen Grundlagen und epidemiologischen Daten als Evidenz.

3.6 DIABETESSPEZIFISCHE BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN

3.6.1 Diabetisches Fußsyndrom

3.6.1.1 Flow-Chart: Diabetisches Fußsyndrom

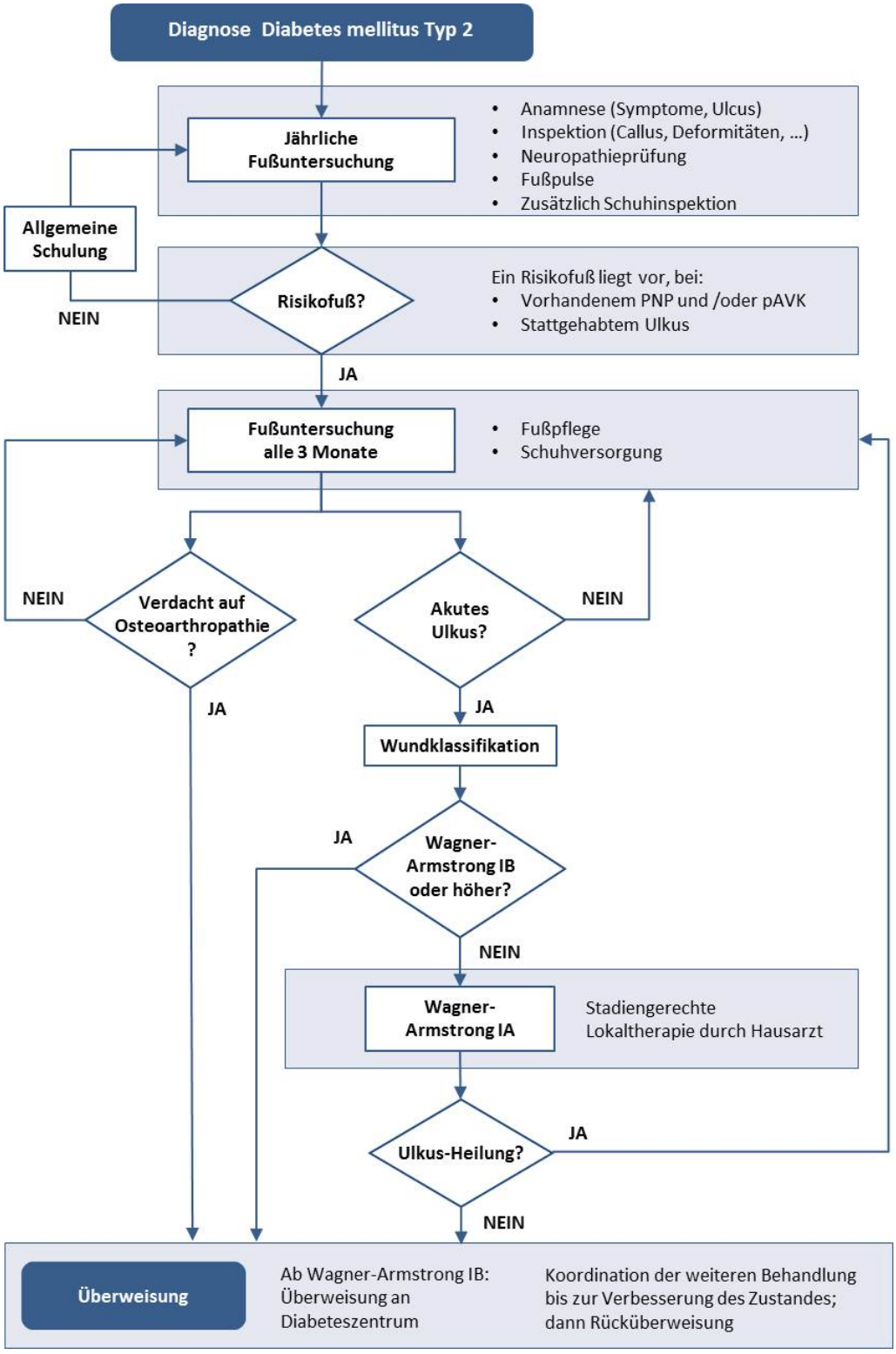


Abbildung 15: Diabetisches Fußsyndrom

3.6.1.2 Definition

Der diabetische Fuß ist ein breites Krankheitsbild und reicht von der einfachen „Fußpilzinfektion“ bis hin zu massiven Fußnekrosen. Ursächlich beteiligt sind die periphere sensible und autonome Polyneuropathie (PNP) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer PNP und/oder einer pAVK und dem Risiko, Fußläsionen oder gar Amputationen zu erleiden. Aber auch die Qualität der Diabeteseinstellung, eine eventuelle Patientenschulung, der soziale Status, die Diabetesdauer und das Alter der Patienten sind mit dem Auftreten von Fußproblemen assoziiert.[173]

3.6.1.3 Fußuntersuchung

Die Fußuntersuchung sollte so oft wie nötig, aber zumindest einmal jährlich durchgeführt werden und umfasst:

- … Anamnese (Symptome, Ulkus)
- … Inspektion (Callus, Deformitäten…)
- … Neuropathieprüfung
- … Fußpulse
- … Schuhinspektion

Risikofüße sollten alle 3 Monate kontrolliert werden.

Anamnese

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik einer sensomotorischen Neuropathie sind eine detaillierte Anamnese und die klinische Untersuchung. Bei der Anamnese sind gezielt Symptome einer sensorischen Neuropathie zu erfragen:

- … brennende oder stechende Schmerzen,
- … Parästhesien wie Kribbeln oder Taubheitsgefühl,
- … Temperaturmissempfindungen und
- … Hyperästhesien.

Diese Symptome bessern sich durch Bewegung, verschlechtern sich in Ruhe und neigen zur nächtlichen Exazerbation. Zu den subjektiv oft nicht empfundenen Symptomen zählen:

- … die verminderte Wahrnehmung von Schmerzen (Hypalgesie bis Analgesie),
- … Temperaturen (Thermhypästesie bis -anästhesie) und
- … Vibration (Pallhypästhesie bis -anästhesie).

Daneben ist nach bereits stattgefundenen bzw. abgeheilten Ulzera zu fragen.[173]

Risikofaktoren, die aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung festgestellt werden können:[174]

- … Frühere(s) Ulkus/Amputation
- … Fußdeformitäten
- … Kallus
- … herabgesetzte protektive Wahrnehmung (Monofilamente)
- … herabgesetztes Vibrationsempfinden
- … fehlende Fußpulse
- … ungeeignetes Schuhwerk
- … mangelnde Schulung
- … Mangel an Sozialkontakten

Fußinspektion
Die Fußinspektion beinhaltet die Inspektion und Palpation der Füße hinsichtlich Hautstatus (Integrität, Turgor, Schweißbildung), Muskelatrophie, Deformitäten, Hyperkeratosen, Nagelauffälligkeiten, Temperatur und Pulsstatus.

Neuropathieprüfung
Es handelt sich um eine neurologische Untersuchung.
Umfasst ist davon die Überprüfung:

- … des Reflexstatus,
- … des Vibrationsempfindens,
- … des Schmerzempfindens und
- … des Druckempfindens.

Das Vibrationsempfinden kann semiquantitativ mit der Stimmgabel nach Rydel-Seiffer bestimmt werden. Die Drucksensibilität wird mit Hilfe des 10 g Monofilaments nach Semmes-Weinstein getestet. Alle Untersuchungen zur Erfassung einer sensomotorischen Neuropathie sind stets beidseits durchzuführen.[173,175] Zur Diagnosestellung mittels der beschriebenen Methoden ist bei typischem Befund und positiver Anamnese das pathologische Ergebnis einer der genannten Untersuchungen ausreichend. Eine weiterführende neurologische Untersuchung ist in unklaren Fällen, insbesondere zum Ausschluss anderer Ursachen einer Polyneuropathie, ratsam.[173]

Prüfung des Vibrationsempfindens mit der Stimmgabel nach Rydel und Seiffer

1. Die Enden der Stimmgabel werden zum Schwingen gebracht, sodass sich die Dreiecke der aufgeschraubten Gewichtsblöcke nicht mehr scharf abbilden.
2. Die Stimmgabel wird dann zunächst in einem Bereich aufgesetzt, in dem keine Neuropathie zu erwarten ist (z. B. im Bereich der Hand), damit der Patient versteht, welche Qualität von ihm empfunden werden soll.
3. Dann (jeweils nach erneutem Anschlagen) wird das Großzehengrundgelenk jedes Beines entsprechend untersucht. Die Stimmgabel muss aufgesetzt bleiben, bis der Patient keinerlei Vibration mehr empfindet.
4. Dann wird auf der Dreiecksskala der Punkt abgelesen, an dem sich das Dreieck gerade scharf abbildet und entsprechend in Achtelschritten dokumentiert.
    - Gesunde unter 60 Jahren geben ein Vibrationsempfinden von 7/8 bis 8/8 an.
    - Über 60-Jährige empfinden meist nur noch 6/8
    - Über 80-Jährige empfinden nur noch 4/8 bis 5/8.
    - Werte darunter weisen auf eine Neuropathie hin.

		ALTER		
		< 60 Jahre	61–80 Jahre	> 80 Jahre
VIBRATIONSEMPFINDEN	8/8			
	7/8		**normal**	
	6/8			
	5/8			
	4/8			
	3/8		**pathologisch**	
	2/8			
	1/8			
	0/8			

Tabelle 12: Altersabhängige Grenzen normalen Vibrationsempfindens zur Diagnose einer PNP[176]

Prüfung der Druckwahrnehmung mit dem Semmes- Weinstein-Monofilament:

1. Der Nylonfaden wird an der zu prüfenden Stelle (plantar) in einem 90°-Winkel mit so viel Druck aufgesetzt, dass er sich verbiegt und einknickt.
2. Der Patient schließt zuvor die Augen und gibt an, wo er die Berührung empfindet.
3. Die Untersuchung soll nicht direkt auf Ulcera, Narben oder Schwielen, sondern in deren Umgebung durchgeführt werden.
4. Der Vorgang wird dreimal in der gleichen Region wiederholt, davon mindestens eine Scheinanwendung. Zwei von drei Testungen je Region sollen richtig erkannt werden, sonst ist die Sensibilität gestört und es besteht ein Ulkusrisiko.

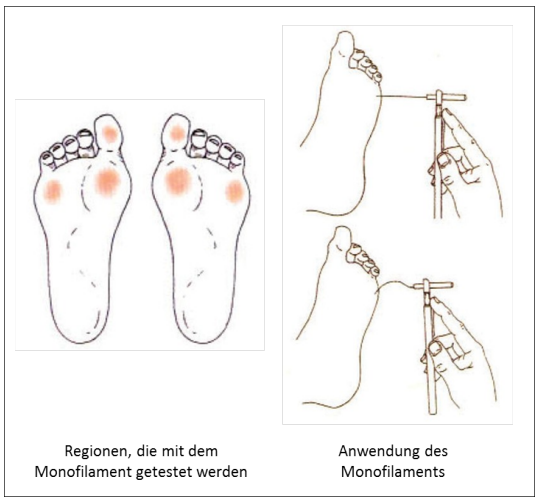


Abbildung 16: Prüfung der Druckwahrnehmung mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament[174]

Palpatorische Untersuchung der Fußpulse

Die klinische Untersuchung inkludiert die Palpation der Pulse des Fußes (A. dorsalis pedis und A. tibilis posterior). Die Tastung des arteriellen Pulses dient der Lokalisation von eventuellen Gefäßverschlüssen, macht aber keine Aussage über das Ausmaß einer dadurch bedingten Durchblutungsminderung. Gut tastbare Fußpulse schließen eine pAVK nicht sicher aus, sind jedoch ein relativ sicheres Zeichen dafür, dass keine kritische Mangeldurchblutung vorliegt.[173] Bei einem bestehenden Ulkus hat immer eine weiterführende angiologische Abklärung zu erfolgen.

Kontrolle des Schuhwerks

Die Schuhe sind an der Innen- und Außenseite zu inspizieren. Ungeeignete Schuhe sind eine Hauptursache für die Ulkusentwicklung bei Patienten mit Polyneuropathie (PNP). Geeignetes Schuhwerk (das an die veränderte Biomechanik und Deformitäten angepasst ist) ist wesentlich für die Prävention.[174]

Bei der Kontrolle des Schuhwerks sollten folgende Fragen gestellt werden:[177]

- … Trägt der Patient Alltagsschuhe oder Schuhe, die er nur gelegentlich anzieht?
- … Ist der Schuh genügend groß (= Fußlänge + 1-1,5 cm)?
- … Ist der Schuh über den Zehen ausgebeult?
- … An welchen Stellen ist das Innenfutter abgerieben?
- … Haben die Socken die richtige Größe und sind sie aus weicher Baumwolle?

Orthopädische Schuhversorgung

Die Schuhversorgung beim diabetischen Fuß richtet sich nach dem individuellen Risiko für eine Ulzeration. Sie reicht von bequemen Konfektionsschuhen mit und ohne orthopädische Einlagen bis zu Maßschuhen bei entsprechenden Fußdeformitäten. Fußbettungen müssen regelmäßig durch den

Orthopädieschuhmacher auf ihre Funktionalität überprüft werden, da insbesondere bei der diabetischen Osteoarthropathie Veränderungen in der Fußstatik auftreten können.[173]

3.6.1.4 Risikofuß

Ein Risikofuß liegt vor, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- … vorhandene PNP und/oder pAVK
- … stattgehabtes Ulkus

Handelt es sich um einen Risikofuß, dann muss in weiterer Folge geprüft werden, ob eine Osteoarthropathie oder ein akutes Ulkus vorliegt. Liegt kein akutes Ulkus vor, so hat eine Information bezüglich Fußpflege und Schuhversorgung sowie eine Fußuntersuchung alle 3 Monate zu erfolgen.

Nach vorliegender Studienlage soll dieser Gruppe von Hochrisikopatienten der Zugang zur Fußpflege durch strukturiert geschultes Fachpersonal ermöglicht werden.[178]

3.6.1.5 Osteoarthropathie (Charcotfuß)

Die diabetische Neuroosteoarthropathie ist die schwerste Fußkomplikation beim Diabetes mellitus. Klinisch präsentiert sich der Patient mit einem roten, geschwollenen, überwärmten Fuß mit Fußdeformitäten.

Bei Verdacht auf eine Osteoarthropathie sollte sofort eine Überweisung in eine spezialisierte Einrichtung erfolgen.

3.6.1.6 Akutes Ulkus

Wagner-Armstrong-Klassifizierung

Liegt ein akutes Ulkus vor, muss eine Wundklassifikation anhand der Wagner-Armstrong Klassifizierung (siehe Tabelle 13) vorgenommen werden:

- … Ulzerationen nach **Wagner-Armstrong-Stadium IA**, das heißt oberflächliche Ulzera (ohne Infektion), können durch den **Hausarzt** betreut werden. Bei fehlender Abheilung erfolgt eine Überweisung in eine spezialisierte Einrichtung.
- … Ab einer Ulzeration im **Wagner-Armstrong-Stadium IB und** immer **bei nicht beherrschbaren Infektionen** (innerhalb von 2–3 Wochen) und Anzeichen einer kritischen Ischämie ist die sofortige Einweisung in eine auf die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms entsprechend spezialisierte Einrichtung vorzunehmen.

Wagner-Grad / Armstrong-Einteilung	0	1	2	3	4	5
A	Prä- oder post-ulzerative Läsion	Oberflächliche Wunden	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion
C	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie
D	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie

Tabelle 13: Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner-Armstrong[179]

Therapie des akuten Ulkus im Wagner-Armstrong Stadium IA (ohne Infektion) in der Ordination
Grundvoraussetzung für die Heilung von Fußwunden bei Patienten mit Diabetes ist die vollständige und andauernde Druckentlastung. Diese kann durch therapeutisches Schuhwerk (z. B. Vorfußentlastungsschuh, Verbandschuh), Orthesen, durch Benutzung von Gehstützen, eines Rollstuhles oder durch strikte Bettruhe erzielt werden.[174] Der häufig verwendete Vorfußentlastungsschuh ist, richtig angewendet, eine effektive Entlastungsmethode, bringt jedoch einige Probleme mit sich. Insbesondere ältere Patienten bekommen Gelenksschmerzen, er sieht nicht schön aus und die Sturzgefahr ist wesentlich erhöht. Deshalb wird er nicht konsequent getragen und ist somit nutzlos. Mittlerweile gibt es auch andere Entlastungsmöglichkeiten (z. B.: Langzeitverbandschuh, Wabensohlen) jedoch sind diese für den Patienten mit höheren Kosten verbunden.

Es sollte regelmäßig ein mechanisches Débridement von Hornhaut und nekrotischen Belägen vorgenommen werden. Weitere Wundreinigung erzielt man mit dem Einsatz von Hydrogelen (Prinzip der feuchten Wundbehandlung). Nach jeder Manipulation ist eine Wundreinigung mit Antiseptika zu empfehlen. Der Einsatz lokaler Antibiotika ist aufgrund vermehrter Resistenzbildung obsolet.

Fußbäder (auch Betaisodona-Fußbäder) sind kontraindiziert, da sie zu Hautmazerationen und schlechterer Beurteilbarkeit der lokalen Wundsituation führen. Auch Duschen sollte vermieden werden - Infektionsgefahr!

Die Verwendung von absorbierenden, nichtadhäsiven, nichtokklusiven Verbänden ist zu empfehlen. Die Häufigkeit des Verbandwechsels (3 x wöchentlich bis täglich) richtet sich nach dem Lokalbefund und hängt von der individuellen Situation des betroffenen Patienten ab.[174]

Anmerkung: Es existiert in den zugänglichen medizinischen Datenbanken und internationalen Fachzeitschriften keine Evidenz für die Vermeidung von Fußbädern und die Empfehlung antiseptischer Reinigung nach Manipulation bei Patienten mit akuten Ulzerationen. Es wird aus formalen Gründen darauf hingewiesen, dass es sich hierbei um Expertenmeinungen handelt, die nicht auf Evidenz beruhen.

Spezialisierte Einrichtung
Hier wird eine eventuell erforderliche strukturierte stadiengerechte Wundbehandlung (Débridement und Wundreinigung, Infektbekämpfung, Entlastung) ggf. nach revaskularisierenden Maßnahmen veranlasst, eine entsprechende Aufklärung des Patienten durchgeführt und über die erforderliche Schuhversorgung entschieden.

Diese spezialisierte Einrichtung übernimmt die Koordination der weiteren Behandlung des diabetischen Fußsyndroms (DFS). Dies schließt auch eventuelle Vorstellungen in anderen Fachabteilungen ein. Die Weiterüberweisung für spezielle Untersuchungen obliegt der spezialisierten Einrichtung. Nach der Heilung oder der Verbesserung des Zustandsbildes wird der Patient, wenn möglich, an den niedergelassenen Kollegen zurücküberwiesen. Eine weiterführende Zusammenarbeit zwischen Zentrum und Hausarzt ist anzustreben.

3.6.1.7 Schulung

Neuropathie führt zu Wahrnehmungsverlust und erfordert erhöhte Aufmerksamkeit, Schaffung eines sogenannten Fußbewusstseins. Der Patient lernt Maßnahmen kennen, die er selbst ergreifen kann und die das Risiko, Ulzerationen zu erleiden, vermindern helfen.

Instruktionen des Patienten sollten folgende Punkte beinhalten:
1. Allgemeine Information bezüglich der Füße und Diabetes

2. Fußpflege
3. Schuhversorgung
4. „Erste-Hilfe-Maßnahmen“

Fußpflege
Patienten in der Hochrisikokategorie sollten regelmäßig von einem gewerblich geprüften Fußpfleger betreut werden. Jeder Fußpfleger, der über einen aufrechten Gewerbeschein verfügt, darf am diabetischen Fuß arbeiten. Laufende Fortbildungen werden empfohlen.[180] Die Ausbildung erfolgt nach dem Curriculum der Bundesinnung. Insbesondere sind Schwielen, pathologische Nagel- und Hautveränderungen durch ausgebildete Fußpfleger zu versorgen, vor allem wenn die Patienten nicht mehr in der Lage sind, ihre eigenen Nägel auf sichere Art zu schneiden.[174]

3.6.1.8 Therapie neuropathischer Schmerzen

Für die Therapie neuropathischer Schmerzen stehen trizyklische Antidepressiva (KI: bei long QT Syndrom), vor allem Amitriptylin, Antikonvulsiva wie bevorzugt Pregabalin (schlechtere Evidenzlage für Gabapentin) und SNRI wie Duloxetin zur Verfügung.[181]

3.6.2 Diabetische Retinopathie[182,183]

3.6.2.1 Flow-Chart: Diabetische Retinopathie

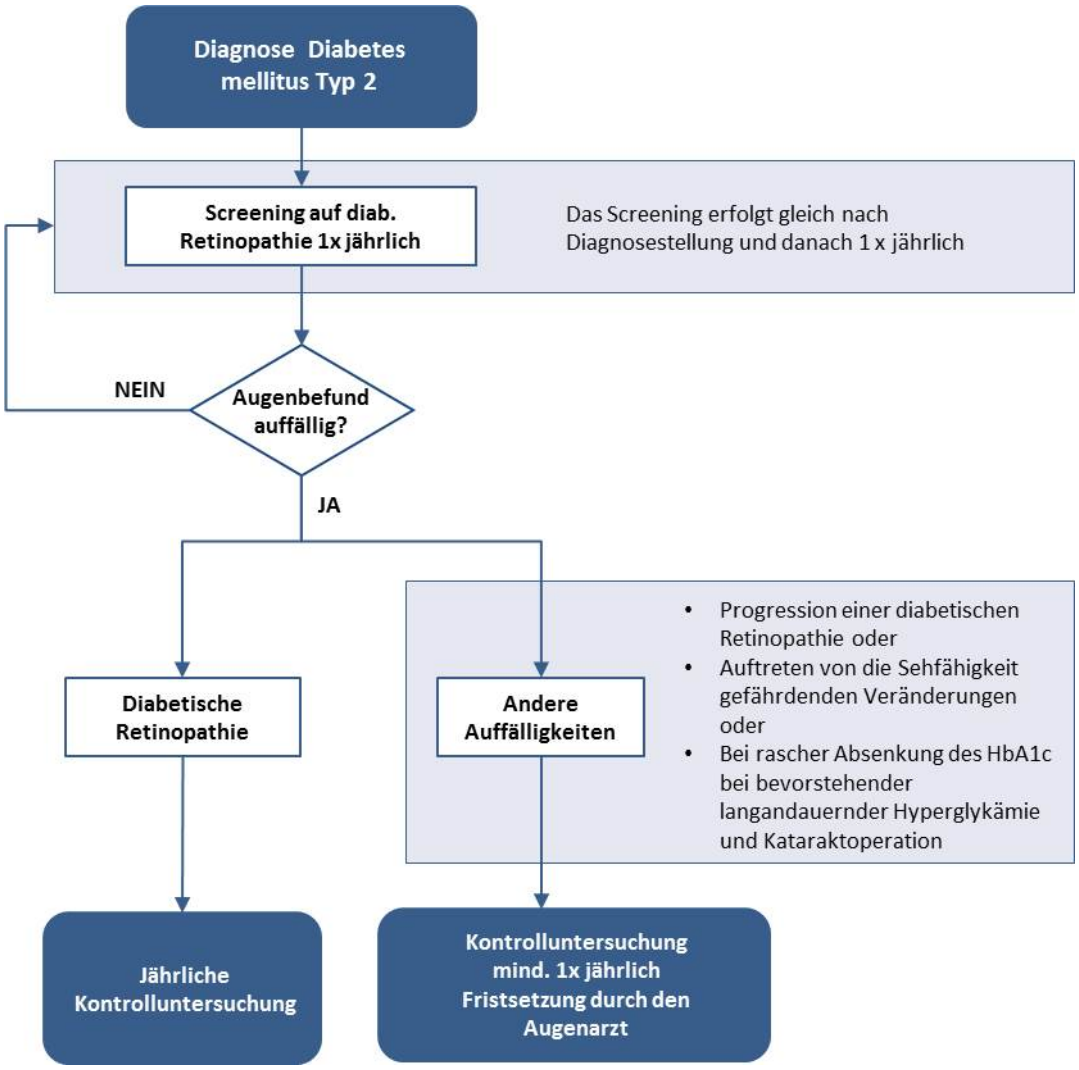


Abbildung 17: Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist eine wichtige und für die Betroffenen potenziell folgenschwere spezifische vaskuläre Komplikation des Diabetes. Die Prävalenz ist eng mit der Diabetesdauer assoziiert. Weitere Risikofaktoren sind das gleichzeitige Vorliegen einer Nephropathie, einer Hypertonie und eine unkontrollierte Hyperglykämie. Auch Katarakte und andere Augenerkrankungen treten bei Personen mit Diabetes häufiger bzw. früher auf.

3.6.2.2 Screening auf diabetische Retinopathie

Die Screeningmethode der Wahl ist die Augenhintergrunduntersuchung nach Pupillenerweiterung.

Typ-2-Diabetiker sollten gleich nach der Diagnose auf das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie gescreent werden.

Bei unauffälligem Befund und beim Vorliegen einer diabetischen Retinopathie werden Kontrolluntersuchungen jährlich empfohlen. Bei **Progression einer diabetischen Retinopathie** oder

bei **Auftreten von die Sehfähigkeit gefährdenden Veränderungen** sind kürzere Kontrollintervalle indiziert. Ebenso sind kürzere Intervalle bei **rascher Absenkung des HbA1c bei vorbestehender langdauernder Hyperglykämie und nach Kataraktoperationen indiziert**. Die Fristsetzung erfolgt dabei individuell durch den Augenarzt.

In der Schwangerschaft kommt es bei Frauen mit manifestem Diabetes häufig zu einer Progression von Netzhautveränderungen. Schwangere Patientinnen sollten daher umgehend darüber aufgeklärt und einer augenärztlichen Untersuchung zugeführt werden (im ersten Trimenon). Während der Schwangerschaft sowie postpartal im ersten Jahr sind engmaschige Kontrollen angezeigt. Auch Frauen mit manifestem Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, sollten über das Risiko aufgeklärt werden und eine Augenuntersuchung sollte noch vor Beginn der Schwangerschaft erfolgen.

3.6.2.3 Prävention und Therapie der diabetischen Retinopathie

Die Prävention des Auftretens bzw. der Progression retinopathischer Veränderungen erfolgt durch eine ausreichende Blutzucker-[184] und Blutdruckkontrolle[185].

Personen mit Makulaödem, einer proliferativen oder einer höhergradigen nichtproliferativen diabetischen Retinopathie sollten umgehend einem Augenarzt vorgestellt werden.

Eine Laserkoagulation ist bei Personen mit klinisch signifikantem Makulaödem, proliferativer Retinopathie mit hohem Risiko und bei manchen Personen mit höhergradiger nichtproliferativer Retinopathie indiziert, eine VEGF-hemmende Therapie bei Makulaödem. Bei persistierender Glaskörperblutung, bei massiver florider retinovitrealer Vasoproliferation und bei progredienter peripherer Traktionsamotio oder Traktionsamotio unter Einbeziehung der Makula sollte die Vorstellung zur Vitrektomie erfolgen.

Das Vorliegen einer Retinopathie stellt keine Kontraindikation für eine kardioprotektive Therapie mit Aspirin dar.

3.6.3 Diabetische Nierenerkrankung

3.6.3.1 Flow-Chart: Diabetische Nierenerkrankung

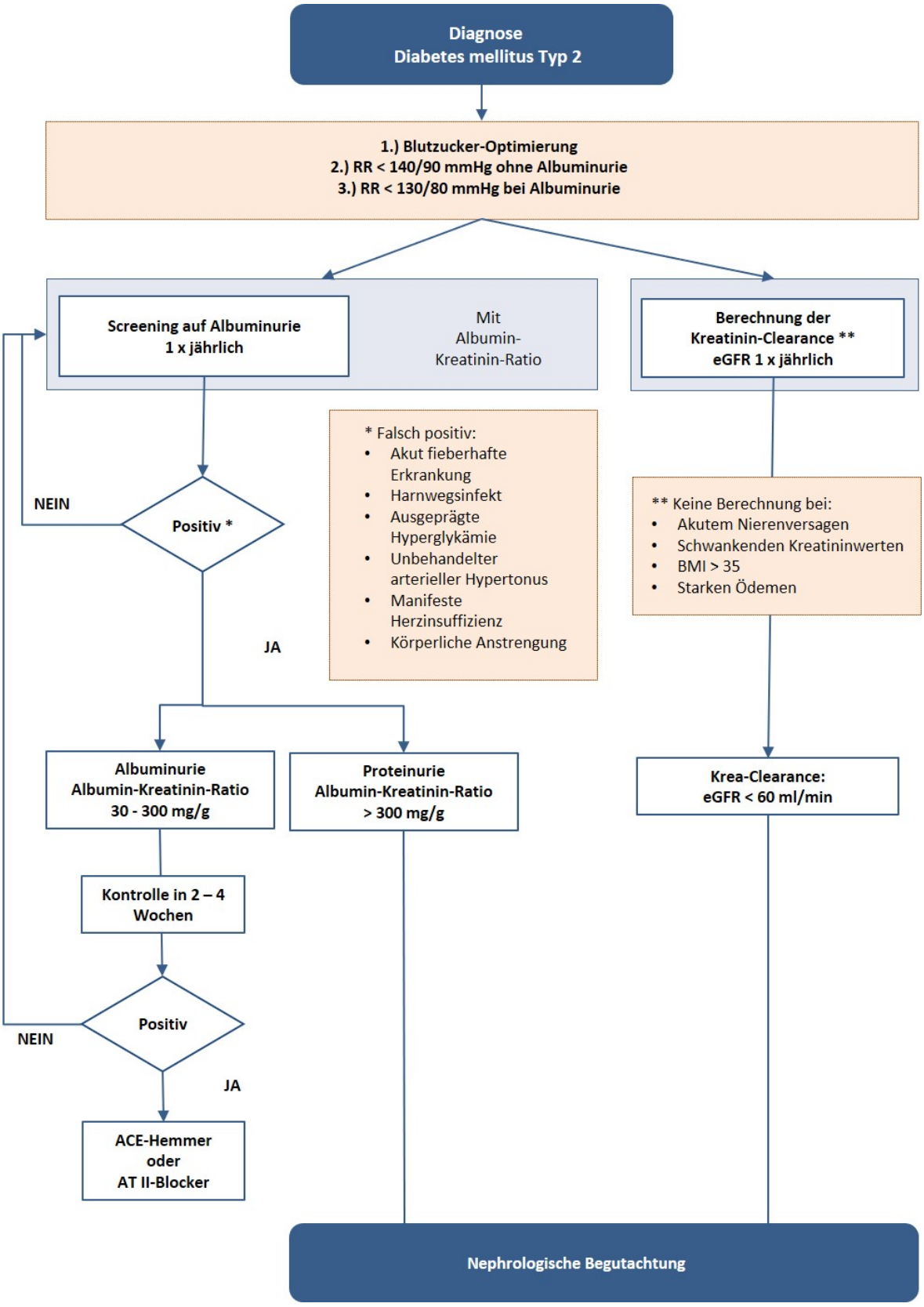


Abbildung 18: Diabetische Nierenerkrankung

3.6.3.2 Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

Das Screening auf Albuminurie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt mit der Diagnosestellung. Bei negativem Befund erfolgt das Screening einmal jährlich.

Zur Diagnostik der Albuminurie sind mindestens zwei positive Befunde innerhalb von 2–4 Wochen erforderlich. Falsch positive Befunde finden sich allerdings auch aufgrund von:

- akut fieberhaften Erkrankungen
- Harnwegsinfekten
- ausgeprägter Hyperglykämie und arterieller Hypertonie
- Herzinsuffizienz
- körperlicher Anstrengung

Zur Bestimmung ist die Albumin-Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn zu verwenden.

	Albumin-Kreatinin-Ratio	Maßnahmen
Albuminurie	**30–300 mg/g**	Bei zwei positiven Tests innerhalb von 2–4 Wochen – Therapie mit ACE-Hemmer oder AT II-Blocker
Proteinurie	**> 300 mg/g**	Nephrologische Begutachtung

Tabelle 14: Bestimmung der diabetischen Nierenerkrankung über die Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn

3.6.3.3 Differentialdiagnosen der diabetischen Nierenerkrankung

Auch bei Patienten mit Diabetes sollte immer an eine mögliche andere, nichtdiabetische Ursache der Proteinurie bzw. Nierenfunktionseinschränkung gedacht werden, insbesondere wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:[186]

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ 1 Diabetes
- fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie
- pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere dysmorphe Erythrozyturie)
- rasche Zunahme der Proteinurie
- rascher Kreatininanstieg
- abnorme Nierensonographie

3.6.3.4 Management der diabetischen Nierenerkrankung

Die Entwicklung und Progression der diabetischen Nierenerkrankung kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, durch Vermeidung von Nikotinkonsum sowie Normalisierung erhöhter Eiweißzufuhr zumindest verlangsamt werden.

Da die Nephropathie bereits im Stadium der Albuminurie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, sollte zusätzlich bei diesen Patienten auf eine konsequente Behandlung der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der Dyslipidämie und der erhöhten Thrombozyten-Aggregationsneigung geachtet werden.

Ebenso ist konsequent eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation und des Blutdrucks anzustreben. Bei Patienten, bei denen eine Albuminurie vorliegt, wird ein individueller Blutdruckzielwert von < 130/80 mmHg empfohlen.

Bei nachlassender Nierenfunktion ist zusätzlich das erhöhte Hypoglykämierisiko zu berücksichtigen.
Zur adäquaten Blutdrucksenkung ist meist eine Kombinationstherapie notwendig. Bei Patienten mit Albuminurie sind ACE-Hemmer und AT II-Blocker zu erwägen.
Bei diabetischer Nierenerkrankung sollte eine Therapie mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure (100 mg täglich) eingeleitet werden.

3.6.3.5 Bestimmung der Kreatinin-Clearance

Die heute gebräuchlichsten Formeln zur Abschätzung der GFR sind:

MDRD-Formel:[187] eGFR $_{[ml/min/1,73m^2]}$ = 175 x (sKrea $_{[mg/dl]}$) $^{-1,154}$ x (Alter) $^{-0,203}$ (x 0,742 bei Frauen) **CKD-EPI- Formel:**[188] eGFR $_{[ml/min/1,73m^2]}$ = 141 x (sKrea $_{[mg/dl]}$ / κ) ^{exp} x 0,993 ^{Alter} (x 1,018 bei Frauen) (x 1,159 bei Schwarzen)
sKrea …. Serum-Kreatinin κ …… 0,7 bei Frauen; 0,9 bei Männern exp …….. Frauen: -1,209 bei sKrea > 0,7 mg/dl; -0,329 bei sKrea ≤ 0,7 mg/dl …….. Männer: -1,209 bei sKrea > 0,9 mg/dl; -0,411 bei sKrea ≤ 0,9 mg/dl

Tabelle 15: Formeln zur Abschätzung der GFR

Generell gilt: eGFR nach CKD-EPI ist besser bei GFR-Werten > 60ml/min, eGFR nach MDRD eher besser bei GFR < 60ml/min. Eine generelle Bestimmung der Kreatinin-Clearance aus dem 24h-Harn ist in der Routine nicht notwendig und oft auch fehleranfällig (Sammelfehler durch den Patienten). Sie sollte daher nur nach nephrologischer Indikationsstellung erfolgen (kann im Einzelfall sinnvoll sein).

3.6.3.6 Mitbetreuung durch den Nephrologen

Betreffend die nephrologische Mitbetreuung gibt es folgende ADA-Empfehlungen:[7,67]

Glomeruläre Filtrations-Rate	Maßnahme
Alle Patienten	• Bestimmung von GFR, Albuminausscheidungsrate und Kalium 1x pro Jahr
45–60 ml/min	• nephrologische Erstvorstellung • Screening nach Komplikationen der chronischen Nierenerkrankung (d.h. Bestimmung von Säure-Basen-Haushalt, Phosphat, Ca^{2+},Hb, Vitamin D, Elektrolyte). • Kontrolle der eGFR alle 6 Monate. • ggf. Anpassung der Medikamentendosierungen an die Nierenfunktion.
30–44 ml/min	• Kontrolle der eGFR alle 3 Monate, ansonsten wie oben
< 30 ml/min	• Überweisung an den Nephrologen

Tabelle 16: Management der chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit DM2 nach ADA

3.6.3.7 Stadien der diabetischen Nierenerkrankung

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz:

eGFR (ml/min/1,73 m²)	Stadium	Funktionseinschränkung
≥ 90	**G1**	keine
60–89	**G2**	geringgradig
45–59	**G3a**	gering- bis mittelgradig
30–44	**G3b**	mittel- bis hochgradig
15–29	**G4**	hochgradig
< 15	**G5**	Nierenversagen

Abbildung 19: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz
Quelle: ÖDG, Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis 2019 – Kurzfassung

Stadien der Albuminurie:

Albuminurie	Stadium	mg Albumin/g Kreatinin
normal (< 10) bzw. minimal erhöht	**A1**	**< 30**
mäßig erhöht	**A2**	**30–300**
stark erhöht	**A3**	**> 300**

Abbildung 20: Stadien der Albuminurie
Quelle: ÖDG, Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis 2019 – Kurzfassung

Diese Einteilung lehnt sich an das onkologische Staging und Grading an, da für die Prognose nicht nur das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung, sondern auch das Ausmaß der Albuminurie ausschlaggebend ist. Für die Bestimmung einer Albuminurie ist keine 24h-Harn Messung notwendig. Es genügt ein Spot-Urin und die Normalisierung des Albumin auf Urin-Kreatinin (ACR = Albumin in mg/Kreatinin in g-Ratio).

3.6.4 Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus

Zwischen **Diabetes mellitus und psychischen Erkrankungen besteht eine wechselseitige Beziehung**. So treten Erkrankungen wie **Depression, Angststörungen, Essstörungen und kognitive Defizite bei Patienten mit Diabetes gehäuft auf**[86]. Zudem ist bei Personen, die an Schizophrenie sowie schizotypen und wahnhaften sowie bipolaren Störungen leiden, eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus zu verzeichnen[86,189,190].

Nachfolgend werden die relevanten psychischen Erkrankungen und ihre Wechselbeziehungen mit Diabetes mellitus beschrieben.

3.6.4.1 Diabetes Distress – diabetesspezifischer Stress

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es aufgrund von Überforderung im Selbstmanagement der Erkrankung zur Entwicklung von psychischen Symptomen kommen, die als „diabetesspezifischer Stress“ bezeichnet werden. Rund **18–45 % aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2** sind davon betroffen.[86] Da „Diabetes Distress“ den HbA1c, die Selbsteffektivität, die Lebensqualität und die Therapiecompliance negativ beeinflusst, ist die Diagnostik und die Behandlung von großer Bedeutung[86,191]. Wichtig ist hierbei, dass diabetesspezifischer Stress nicht mit Depression gleichgesetzt wird, da Diagnose und Therapie voneinander abweichen.[191]

Therapie und Diagnose:[192]
Um der Überforderung im Selbstmanagement entgegenzuwirken, sollte jeder Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 an einer **Patientenschulung** teilnehmen, in der nicht nur körperliche sondern auch psychische und soziale Themen behandelt werden und in der der Umgang mit diesen Belastungen erlernt wird. Zudem sollte erhoben werden, ob der Patient über ausreichend soziale und ökomische Ressourcen verfügt, damit eine positive psychische Widerstandsfähigkeit (Stressresilienz) gegeben ist. Ist diese nur in einem sehr geringen Ausmaß vorhanden, sollte eine psychotherapeutische Begleitung erwogen werden. Ein Hinweis auf eine geringe Stressresilienz könnte mangelnde Therapieadhärenz sein. Festgestellt werden kann dies mit Hilfe zweier Fragebögen:

- Problem Areas In Diabetes (PAID) [86,193] (Problembereiche bei der Diabetesbehandlung)
- Diabetes Distress Scale (DDS)

3.6.4.2 Depression

Die beiden Erkrankungen Depression und Diabetes mellitus wirken wechselseitig aufeinander. Dies wird durch zahlreiche Studien belegt.[86,194,195,196,197,198]

Patienten, die an einer Depression leiden, **haben ein doppelt so hohes Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken**[199]. Und auch **Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben** ein **doppelt so hohes Risiko an einer Depression** zu erkranken, als Personen ohne Diabetes. So leiden ca. **17,6 %** der **Patienten mit Diabetes an einer Depression**[200]. Und auch die Mortalität ist erhöht. Hier zeigt sich in der ACCORD-Studie, dass Patienten mit Diabetes und Depression abhängig vom Schweregrad der Depression eine um das 1,8- bis 2,2-fach signifikant erhöhte Mortalität aufweisen.[201]

Ein Screening auf Depression sollte vor allem bei Patienten durchgeführt werden, bei denen sich die Diabeteseinstellung schwierig gestaltet. Empfohlen wird, den „Zwei-Fragen-Test“ anzuwenden:[202]

ZWEI-FRAGEN-TEST		Ja	nein
1.	**Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie sich nahezu jeden Tag niedergeschlagen, traurig und hoffnungslos fühlten?**	◯	◯
2.	**Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machten?**	◯	◯
Wenn beide Fragen mit einem „ja“ beantwortet werden und ein durchgehender Zeitraum von mindestens 2 Wochen angeführt wird, dann sollte eine weiterführende Abklärung hinsichtlich einer möglichen Depression stattfinden. Diese könnte beispielsweise mittels Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) oder WHO-Five-Well-Being Index (WHO-5, http://who-5.org/) erfolgen[203,204].			

Abbildung 21: Zwei-Fragen-Test[205]

Neben psychotherapeutischen Maßnahmen ist bei mittelgradigen und schweren Depressionen eine medikamentöse Behandlung mittels Antidepressiva indiziert. Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Diabetes zu berücksichtigen sind, gehören:[206,207]

… gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe,
… Sedierung,
… Agitation und Schlafstörung,
… Gewichtszunahme,
… Erhöhungen der Blutzuckerwerte,
… Verlängerung der QT-Zeit (Citalopram und Escitalopram),
… Hyperprolaktinämie,
… Sexualfunktionsstörungen,
… Thrombozytenaggregationshemmung und
… andere …

3.6.4.3 Angststörung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus treten Angststörungen häufiger auf, als bei Patienten ohne Diabetes mellitus[208,209]. Zu beachten sind vor allem krankheitsbezogene Ängste (beispielsweise Angst vor Spätschäden des Diabetes).

3.6.4.4 Essstörung

Es gibt Hinweise, dass Essstörungen (z. B. Bulimie, Binge Eating Disorder) vermehrt in Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Die Datenlage ist jedoch uneinheitlich.[210,211] Klar ist, dass das Auftreten von Essstörungen zu einem Anstieg bei Folgeerkrankungen, wie Retinopathie, Neuropathie und diabetische Ketoazidose, führt[212]. Beim Auftreten von Essstörungen sollten psychotherapeutische Interventionen gesetzt werden.

3.6.4.5 Kognitive Störungen – Demenz

Bei Diabetes mellitus werden zerebrale Veränderungen in Verbindung gebracht, die sich durch kognitive Beeinträchtigungen und Demenz zeigen. So kommt es bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer gehäuften Prävalenz von vaskulärer und Alzheimer Demenz. Vaskuläre Demenz tritt mit einem 2- bis 4-fach erhöhten und Alzheimer Demenz mit einem 1,5- bis 2-fach erhöhten Risiko auf.[213]

3.6.4.6 Risiko für Selbstgefährdung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer psychischen Erkrankung kann es zu einer andauernden Selbstgefährdung kommen, die sich insbesondere durch eine geringe Therapieadhärenz zeigt. Darunter ist zu verstehen, dass der Patient nicht für ein dem Krankheitsverlauf/einer der Therapie förderlichen Verhaltensweise gewonnen werden kann.[214] Gleich es keine eindeutige Datenlage gibt, ist bei dieser Patientengruppe auch mit einem erhöhten Suizidrisiko zu rechnen. Empfohlen wird daher, Patienten mit Diabetes und Depression sowie einer Insulintherapie einer psychiatrischen und psychotherapeutischen Betreuung zuzuführen.[192]

3.6.5 Parodontale Erkrankungen

Hintergrund & Zusammenhänge

Parodontale Erkrankungen sind **entzündliche Erkrankungen des Zahnhalteapparates**, die entweder auf das Zahnfleisch begrenzt sind (Gingivitis) oder bereits den zahntragenden Knochen (Alveolarknochen) betreffen (Parodontitis). Mit weltweit rund 750 Millionen Betroffenen wird Parodontitis zurzeit als die 6. häufigste chronische Erkrankung angesehen[215] und ist neben Karies die häufigste Ursache für Zahnverlust in der zweiten Lebenshälfte.

Parodontitis wird auch als die 6. Hauptkomplikation von Patienten mit Diabetes angesehen[216]. Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen[219]. Das chronische Entzündungsgeschehen bei einer Parodontitis beeinflusst die Blutzuckereinstellung von Diabetikern negativ[217]. Zusätzlich nimmt aufgrund einer parodontalen Erkrankung auch die Rate anderer Komplikationen zu. So ist beispielsweise bei Diabetikern mit schwerer Parodontitis gegenüber parodontal gesunden Diabetikern die Sterblichkeit aufgrund von Herzkrankheiten verdoppelt und aufgrund diabetischer Nierenerkrankung 9-fach erhöht[218].

Aus epidemiologischen Studien ist seit langem auch der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und erhöhtem Risiko für Parodontitis bekannt[219,220]. Bei schlechter Blutzuckereinstellung steigt das Risiko für Entstehung, Ausmaß und Schweregrad einer Parodontitis exponentiell an[221,222].

Zahnärztliche Untersuchung/Screening

Ein Screening auf parodontale Erkrankungen (parodontale Grunduntersuchung; PGU) kann einfach und schnell von jedem Zahnarzt durchgeführt werden[a]; dementsprechend sollten **Patienten mit Diabetes zu regelmäßigen Zahnarztbesuchen aufgefordert werden**.

Prävention und Therapie

Die Prävention parodontaler Erkrankungen umfasst eine gute häusliche Mundhygiene und regelmäßige Zahnarztbesuche. Eine allfällig notwendige Therapie parodontaler Erkrankungen kann je nach Schweregrad von einem Zahnarzt oder von speziell ausgebildeten Spezialisten (Parodontologen) durchgeführt werden[b]. Im Rahmen der Parodontitistherapie von Patienten mit Diabetes mellitus gilt es zahnmedizinisch folgendes zu beachten[223,224,225]:

- … Zusätzlich zu den Therapiemaßnahmen sollte über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis aufgeklärt werden.
- … Zur Optimierung des parodontalen Therapieerfolges sind sowohl die optimale Blutzuckereinstellung als auch die Langzeitbetreuung zur Kontrolle der Parodontitis wichtig.
- … Die lege artis durchgeführte nicht-chirurgische Parodontaltherapie führt zu einer leichten Verbesserung der Blutzuckereinstellung (der HbA1c Wert kann um zirka 0,4–0,6 % sinken). Dies ist bislang vor allem auf kurze Sicht belegt, Langzeitdaten (12 Monate) sind in der Literatur noch selten[226].
- … Die lege artis durchgeführte parodontale Therapie hat auch das Potential, Serumspiegel von Entzündungsmarkern, wie TNF-a und CRP, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 signifikant zu senken[227]. Dies kann in weiterer Folge zur Minderung von Langzeitkomplikationen beitragen.

[a] Parodontale Grunduntersuchung: https://www.oegp.at/aerztinnen/pgu-die-grunduntersuchung/
[b] Eine Suche nach Spezialisten ist möglich unter: https://www.oegp.at/patientinnen/oegp-spezialisten-mitglieder/

4 LITERATURVERZEICHNIS

Literaturverzeichnis

[1] **Berghold** A (2019). Disease Management Programm Therapie Aktiv – Diabetes im Griff, Abschlussbericht Evaluierung. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz. in: https://www.therapie-aktiv.at/cdscontent/?contentid=10007.791399&viewmode=content (letzter Zugriff: 18.9.2019)

[2] **Gesundheit Österreich GmbH** (2013), Österreichischer Diabetesbericht 2013, Ausprägungen – Lösungsansätze – Herausforderungen, Hrsg. Bundesministerium für Gesundheit, in: http://www.oedg.org/pdf/diabetesbericht_2013.pdf, Stand: 7.11.2014

[3] **American Diabetes Association** (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):581-590

[4] **Harreiter** J., Roden M. (2019); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). S.6-15; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[5] **ADA** (2020); Classification and diagnosis of Diabetes: Stndards of Medical Care in Diabetes –2020; in: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14 (Stand: 7.7.2020)

[6] **Inzucchi** SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.

[7] **American** Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 Suppl 1: S14-80.

[8] **Schernthaner** G., Saely C.H., Schernthaner G.-H., Watschinger B., Drexel H. (2019); Individualisierung der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (Update 2019). Seite 124-135; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[9] **Österreichische Diabetesgesellschaft** (2019); Diabetes mellitus. Leitlinie für die Praxis 2019. Kurzfassung; MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H.

[10] **Weitgasser** R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019). Diabetesschulung und –beratung bei Erwachseneen mit Diabetes (Update 2019). in: Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis, Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. In: Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]:S110–S114.

[11] **Song** Y, Nam S, Park S, Shin IS, Ku BJ. The impact of social support on self-care of patients with diabetes: what is the effect of diabetes type? Systematic review and metaanalysis. DiabetesEduc.2017;43(4):396–412. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[12] **Cheng** L, Sit JW,ChoiKC,Chair SY, Li X,He XL.Effectiveness of interactive self-management interventions in individualswithpoorlycontrolledtype2diabetes: aMeta-analysisof randomized controlled trials.Worldviews Evid BasedNurs. 2017;14(1):65–73. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[13] **Doshmangir** P, Jahangiry L, Farhangi MA, Doshmangir L, Faraji L. The effectiveness of theory- and model-based lifestyle interventions on HbA1c among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Public Health.2018;155:133–41. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[14] **Tricco** AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2252–61. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[15] **London**, National Institute for Clinical Excellence. NG28. Type 2 diabetes in adults:management. 2015. http://www. nice.org.uk.. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[16] **Deakin** T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Groupbased training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD3417. In: Weitgasser R., Clodi M., Cvach S., Riedl M.,

Lechleitner M., Ludvik B. (2019); Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2019). S110-114; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[17] **Finucane** MM, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with960country-yearsand9.1millionparticipants.Lancet. 2011;377(9765):557–67.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[18] **Kelly** T, et al.Global burden of obesity in 2005 and projectionsto2030. Int JObes (Lond). 2008;32(9):1431–7. In: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[19] **Obesity** and overweight fact sheet no.311. 2016. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Zugegriffen: 28.Sept.2017. In: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[20] **Toplak** H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[21] **Oldridge** NB, et al. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. JClinEpidemiol.2001;54(9):928–34.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[22] **Gomez**-Ambrosi J, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. Int J Obes (Lond). 2012;36(2):286–94.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[23] **Cruz**-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412–23.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[24] **DelmonicoMJ**, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):769–74.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[25] **Goodpaster** BH, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(10):1059–64.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[26] **WHO-Website:** in: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi (Letzter Zugriff: 30.9.2019)

[27] **Yumuk** V, et al. European guidelines for obesity management in adults. ObesFacts.2015;8(6):402–24; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[28] **Wycherley** TP, et al. Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults. J Am Coll Nutr. 2014;33(4):267–73.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity" – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[29] **LarsenRN**,etal.The effect of high-protein,low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12month randomisedcontrolledtrial. Diabetologia.2011;54(4):731–40.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F.,

Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[30] **Shai** I,etal.Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. NEngl JMed.2008;359(3):229–41.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[31] **Krebs** JD, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomised controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. Diabetologia.2012;55(4):905–14. in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[32] **Lindström** J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physicalactivity.DiabetesCare.2003;26(12):3230–6.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[33] **Knowler** WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med.2002;346(6):393–403.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[34] **Lean** ME, et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes.DiabetMed.1990;7(3):228–33.; in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[35] **Williamson** DF, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care.2000;23(10):1499–504.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[36] **Wing** RR, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481–6.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[37] **LookARG**,WingRR.Long-termeffectsofalifestyleinterventiononweightandcardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEADtrial.ArchInternMed.2010;170(17):1566–75.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[38] **FosterGD**, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. Arch InternMed. 2009;169(17):1619–26.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[39] **Rubin** RR, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1544–53.¸ in: Toplak H., Leitner D. R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T. C., Schindler K., Ludvik B., „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S71–S76;

[40] **Schindler** K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[41] **Strohm** D (2013). Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept?, Wissenschaftliche Stellungnahme der DGE. In: Ernährungs Umschau | 1/2013; 26-28. In:

https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2013/01_13/EU01_2013_M026_M038.2.pdf (letzter Zugriff: 23.10.2019)

[42] **Parks** EJ, Skokan LE, Timlin MT, Dingfelder CS. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. J Nutr. 2008;138(6):1039–46. https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1039. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[43] **Wiebe** N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. BMC Med.2011;9:123. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[44] **SuezJ**,KoremT, ZeeviD, Zilberman-SchapiraG, ThaissCA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intoleranceby altering thegutmicrobiota.Nature.2014;514(7521):181–6. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[45] **Forouhi** NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: Evidence, controversies, and consensus for guidance. BMJ. 2018;361https://doi.org/10. 1136/bmj.k2139. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[46] **Oomen** CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: A prospective population-based study.Lancet.2001;357(9258):746–51. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[47] **Gardner** CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: A randomized trial. AnnInternMed.2005;142(9):725–33. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[48] **Schaefer** EJ. Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: Summary. AmJ Clin Nutr. 1997;65(5Suppl):1655S–6S. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[49] **Krebs** JD, Elley CR, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, Robinson E, Moyes SA, Mann JI. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: A randomised controlled trial of high-proteinversus high-carbohydratedietsover 2 years in type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55(4):905–14. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2461-0. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[50] **Gannon** MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1040–7. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[51] **Samaha** FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate ascomparedwith a low-fat diet insevere obesity.NEnglJMed.2003;348(21):2074–81. in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[52] **Medagama** AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetesmellitus:Iscontinuedusesafeandeffective?NutrJ. 2014;13:102.https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-102.

in: Schindler K., Brix J., Dämon S., Hoppichler F., Kautzky-Willer A., Kruschitz R., Toplak H., Ludvik B., Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S54–S60;

[53] **Bachl** N., Bauer R., Dorner T. E., Gäbler C., Gollner E. Halbwachs C., Lercher P., Miko H.-C., Ring-Dimitriou S., Samitz G., Schober P. H., Steihn V. K., Tize S., Windhaber J. (2012); Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung. Band Nr. 8 aus der Reihe Wissen; Hrsg. Fonds Gesundes Österreich; S. 7

[54] **Marwick** TH,HordernMD, Miller T,ChyunDA,Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009;30;119(25):3244–62.Jun.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S61–S64;

[55] **Bruce** CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. Am J PhysiolEndocrinolMetab.2006;291:99–107. in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[56] **BarakatA**,WilliamsKM,PrevostAT,KinmonthAL,Wareham NJ, Griffin SJ, et al. Changes in physical activity and modelled cardiovascular risk following diagnosis of diabetes: 1-year results fromtheADDITION-Cambridge trial cohort. DiabetMed.2013;30(2):233–8.Feb.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[57] **Larose** J, Sigal RJ, Khandwala F, Kenny GP. Comparison of strength development with resistance training and combined exercise training in type 2 diabetes. Scand JMed Sci Sports. 2012;22(4):e45–54.Aug.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[58] **Blüher** M, Bullen JWJ, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectinreceptors inhumanskeletalmuscle: associations withmetabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2310–6.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[59] **Oberbach** A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V, Paschke R, et al. Altered fiber distribution and fiberspecific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(4):895–900.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[60] **Sixt** S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long- but not short-termmultifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelialdysfunctionindiabetesmellitus type2 andcoronary arterydisease.EurHeart J. 2010;31(1):112–9.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[61] **Francesconi** C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[62] **U.S. Department of Health Human services**. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2007 [11. Nov. 2013]; Availablefrom:AccessedFebruar102013. in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[63] **Titze** S, Ring-Dimitriou S, Schober P, Halbwachs C, Samitz G,MikoH, etal.ÖsterreichischeEmpfehlungenfürgesundheitswirksame Bewegung. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH, GeschäftsbereichFondsGesundesÖsterreich; 2010.; in: Francesconi C., Niebauer J.,

Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[64] **Tuomilehto** J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;3;344(18):1343–50.May. in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[65] **Knowler** WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. NEnglJMed. 2002;7;346(6):393–403.Feb.¸ in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[66] **Lindstrom** J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow- up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;11;368(9548):1673–9.Nov.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[67] **Standards of medical care in diabetes**-2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11–63.

[68] **Titze**, S., Ring-Dimitriou, S., Schober, P.H., Halbwachs, C., Samitz, G., Miko, H.C., Lercher, P., Stein, K.V., Gäbler, C., Bauer, R., Gollner, E., Windhaber, J., Bachl, N., Dorner, T.E. & Arbeitsgruppe Körperliche Aktivität/Bewegung/Sport der Österreichischen Gesellschaft für Public Health (Wissen 8). hg. v. GÖG/FGÖ. Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich. Wien

[69] **Balducci** S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjectswith type2 diabetesmellitus: arandomizedcontrolled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Arch InternMed. 2010;8;170(20):1794–803.Nov. ; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[70] **Lackinger** C, Lamprecht T, Winhofer Y, Kosi L, Kautzky- Willer A. Recruitment of patients with type 2 diabetes for target group specific exercise programs at an Outpatient Department of aMedicalUniversity:Afactor analysis.Wien KlinWochenschr.2011;123(11–12):350–3. Jun. ; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[71] **Bax** JJ, Young LH, FryeRL,BonowRO, SteinbergHO,Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes.DiabetesCare.2007;30(10):2729–36.; in: Francesconi C., Niebauer J., Haber P. Weitgasser R., Lackinger C.; Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019); in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]: S61–S64;

[72] **GBD2015TobaccoCollaborators:** Smokingprevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1885–1906; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[73] **ÖbergM**, JaakkolaMS,WoodwardA,PerugaA,Prüss-Ustün A.Worldwide burden of disease from exposure to secondhand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries.Lancet.2011;8;377(9760):139–46. Jan.¸ in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[74] **Hackshaw** A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi´c D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart diseaseandstroke:meta-analysisof141cohortstudiesin55 studyreports.BMJ.2018;24;360:j5855. Jan.¸ in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[75] **Clair** C, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. Diabetes Care. 2011;34(10):2250–5.Oct.; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[76] **Pan** A, Wang Y, TalaeiM, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive,andquittingsmokingwithincidenttype2diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol.2015;3(12):958–67.Dec.; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[77] **Carter** BD, Freedman ND, Jacobs EJ. Smoking and mortality—beyond established causes. N Engl J Med. 2015;28;372(22):2170.May. ; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[78] **Kowall** B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Peters A, Meisinger C. Association of passive & active smoking with incident type 2 diabetes in the elderly population: the KORA S4/F5 cohort study. Eur J Epidemiol.2010;25(6):393–402.Jun.; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[79] **Wei** X. E M, Yu S: A meta-analysis of passive smoking and risk of developing T2DM. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(1):9–14. Jan.; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[80] **Orth** SR, Schroeder T,Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.NephrolDialTransplant.2005;20(11):2414–9.Nov.; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[81] **Pan** A, Wang Y, TalaeiM, Hu FB. Relation of SmokingWith TotalMortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus A Meta-Analysis and Systematic Review.Circulation.2015;132:1795–804; in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[82] S3-Leitlinie. Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (2015). Arbeitsgemeinschaft der Wissenswchaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

[83] **GBD** 2016 Alcohol Collaborators.Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.Lancet2018;392:1015–1035.Doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2(publishedonlineAugust23,2018); in: Brath H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[84] **Wascher** T. C., Pongratz R. (2015); Zeitbombe Zuckerkrankheit. So entschärfen Sie die Gefahr Diabetes; Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (Hrsg.); 1. Auflage; MedMedia Verlag; S150

[85] **Brath** H., Kaser S., Tatschl C., Fasching P.; Rauchen, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2019); S67-70 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[86] **Young**-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. DiabetesCare. 2016;39:2126–40.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[87] **UK Prospective Diabetes Study** (UKPDS) Group, Turner RC, Holman RR, Stratton IM, Cull CA, Matthews DR et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-865.

[88] **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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837-853.

[89] **Holman** RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577-1589.

[90] **ACCORD** Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2545-2559.

[91] **ACCORD** Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363(3): 233-244

[92] **ADVANCE** Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2560-2572.

[93] **VADT** Investigators, Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360(2): 129-139.

[94] **Gerstein** HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30.

[95] **Husain** M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-51.

[96] **McMurray** JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019.

[97] **Perkovic** V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.

[98] **Clodi** M., Abrahamian H., Brath H., Brix J., Drexel H., Fasching P., Föger B., Francesconi C., Fröhlich-Reiterer E., Harreiter J., Hofer S.E., Hoppichler F., Huber J., Kaser S., Kautzky-Willer A., Lechleitner M., Ludvik B., Luger A., Mader J.K., Paulweber B., Pieber T., Prager R., Rami-Merhar B., Resl M., Riedl M., Roden M., Saely C.H., Schelkshorn C., Schernthaner G., Sourij H., Stechemesser L., Stingl H., Toplak H., Wascher T.C., Weitgasser R., Winhofer-Stöckl Y., Zlamal-Fortunat S., Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019), S27-35 in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70

[99] **Buse** JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-93.

[100] **Saenz**, Antonio, FernandezEsteban, Inmaculada, Mataix, Angel et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 4: 4.

[101] **Bennett** WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.

[102] **Bennett** WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.

[103] **McIntosh** B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med 2011; 5(1): e35-48.

[104] **Dormandy** JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9493): 1279-1289.

[105] **Richter**, Bernd, BandeiraEchtler, Elizabeth, Bergerhoff, Karla et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4: 4.

[106] **Richter** B. Glitazone und Blutzuckerkontrolle beim Typ 2 Diabetes: Schlacht um Daten, Methoden und die Zukunft der Arzneimittelentwicklung. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2009; 85(3): 99-104.

[107] **Loke** YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180(1): 32-39.

[108] **Colmers** IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2012; 184(12): E675-683.

[109] **Levin** D, Bell S, Sund R et al. (2014). Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia DOI 10.1007/s00125-014-3456-9. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

[110] **Tang** H., Shi W., Fu S., Wang T. Zhai S., Song Y., Han J. (2018). Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis., in: Cancer Med. 2018 Apr;7(4):1070-1080. doi: 10.1002/cam4.1354. Epub 2018 Feb 24., in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476615

[111] **Cusi** K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., Tio F., Hardies J., Darland C., Musi N., Webb A., Portillo-Sanchez P. (2016). Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial., in: Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21., in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322798

[112] **Nusso** G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. (2017). Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis., in: JAMA Intern Med. 2017 May 1;177(5):633-640. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9607.

[113] **Scirica** BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317-1326.

[114] **White** WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(14): 1327-1335. In: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602 ,Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep

[115] **CARMELINA STUDIE:** Rosenstock J, Perkovic V., Johansen O.E., Cooper M. E., Kahn S. E., Marx N., Alexander J. H., Pencina M., Toto R., Wanner Ch., Zinman B., Woerle H. J., Baanstra D., Pfarr E., Schnaidt S., Meinicke T., George J., von Eynatten M., McGuire D. K. (2018); Effect of Linagliptin vs. Placebo on Major cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk; in: JAMA. 2019 Jan 1; 321(1): 69-79. Published online 2018 Nov 9. Doi: 10. 1001/jama.2018.18269: 10.1001/jama.2018.18269

[116] **Scirica** BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. In: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601 ,Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep

[117] **Green** JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. In: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984 ,Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8

[118] **Monami** M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24(7): 689-697.

[119] **Karagiannis** T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e1369.

[120] **Marso** S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J. F. E., Nauch M. A., Nissen S. E., Pocock S., Poulter N. R., Sci F. M., Ravn L. S., Steinberg W. M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R. M., Buse J. B. (2016); **LEADER**: Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators; Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes; in: The New England Journal of Medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

[121] **Pfeffer** MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; **ELIXA** Investigators. **Lixisenatide** in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225; in: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143

[122] **Gerstein H.C.**, Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J., Botros F.T., Riddle M.C., Rydén L., Xavier D., Atisso C.M., Dyal L., Hall S., Rao-Melacini P., Wong G., Avezum A., Basile J., Chung N., I. Conget, Cushman W.C., Franek E., Hancu N., Hanefeld M., Holt S., Jansky P., Keltai M., Lanas F., Leiter L.A., Lopez-Jaramillo P., Cardona Munoz E.G., Pirags V., Pogosova N., Raubenheimer P.J., Shaw J.E., Sheu W.H-H., Temelkova-Kurktschiev T., for the **REWIND** Investigators (2019); **Dulaglutide and renal outcomes** in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial; in: www.thelancet.com Published online June 10, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X

[123] **Marso** S.P., Stephen C. B., Consoli A., Eliaschewitz F.G., et al. For the SUSTAIN-6 Investigators (2016), Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, in: N Engl J Med 2016; 375:1834-1844 DOI: 10.1056/NEJMoa1607141, in: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141

[124] **Rur**y **R Holman**, M Angelyn Bethel, Robert J Mentz, Vivian P Thompson, Yuliya Lokhnygina, John B Buse, Juliana C Chan, Jasmine Choi, Stephanie M Gustavson, Nayyar Iqbal, Aldo P Maggioni, Steven P Marso, Peter Öhman, Neha J Pagidipati, Neil Poulter, Ambady Ramachandran, Bernard Zinman, Adrian F Hernandez, EXSCEL Study Group (2017); Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes; in: . 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917. Epub 2017 Sep 14.

[125] **Van de Laar** F, Lucassen, Peter LBJ, Akkermans, Reinier P, Van de Lisdonk E et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 1: 1.

[126] **Holman** RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999; 22(6): 960-964.

[127] **Vasilakou** D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159(4): 262-274.

[128] **Zinman** B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. In: "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978" **Empagliflozin**, **Cardiovascular Outcomes**, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.

[129] **Bruce Neal**, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the **CANVAS** Program Collaborative Group (2017); Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes; in: Th e new england journal o f medicine; ublished on June 12, 2017, at NEJM.org.; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

[130] **S.D. Wiviott**, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause‐Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE–TIMI 58 Investigators (2018); Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes; in: Th e new england journal of medicine, published on November 10, 2018, at NEJM.org.; DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

[131] **Goudswaard**, Alex N, Furlong, Niall J, Valk, Gerlof D et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4: 4.

[132] **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Version 1.1; Auftrag A05-03 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 22.04.2014]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.

[133] **Zinman** B., Marso S.P., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R., Pratley R. E., Lange M., Brown-Frandsen K., Moses A., Ocampo A.M., Lekdorf J.B., Kvist K., Buse J.B., on behalf of the **DEVOTE** Study Group (2017); Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2); in: Diabetologia, DOI 10.1007/s00125-017-4423-z

[134] **Swinnen**, Sanne G, Simon, Airin CR, Holleman, Frits et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 7: 7.

[135] **ORIGIN** Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367(4): 319-328.

[136] **Garber** AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379(9825): 1498-1507.

[137] **Ratner** RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013; 15(2): 175-184.

[138] **Novo Nordisk** receives Complete Response Letter in the US for Tresiba® and Ryzodeg®. Company announcement [online] 2013; 11. URL: http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=83700060-0ce3-4577-a35a-f3e57801637d.

[139] **Siebenhofer** A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003287.

[140] **Ito H**, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M et al. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab (Lond) 2010; 7: 83.

[141] **Ong** CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(11): 2361-2364.

[142] **Mancia** G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281-1357.

[143] **Psaty** BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289(19): 2534-2544

[144] **UK Prospective Diabetes Study** (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

[145] **UK Prospective Diabetes Study** (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837-853.

[146] **American Diabetes Assoziation**. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(suppl.1):S14-S80

[147] In einer Metaanalyse, in der die Effekte von ACE-Hemmern und AT2-Blockern auf die Gesamtmortalität und auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen mit Diabetes mellitus verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass ACE-Hemmer, aber nicht AT2-Blocker, die Gesamtmortalität, die Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und des kardiovaskulären Todes senken. Sowohl ACE-Hemmer als auch AT2-Blocker senken das Risiko für eine Herzinsuffizienz. Die Analyse beruht aber weitgehend auf indirekten Vergleichen.

[148] Keine Kombination von ACE-Hemmern und AT2-Blockern

[149] **Trocha** AK et al; Effects of intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: mortality and morbidity results of a prospective controlled 10-year study. J Hypertens. 1999 Oct;17(10):1497-503.

[150] **Wascher** T.C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss Leitlinien, Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2019), Seite 136 – 138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[151] **Höllerl** F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[152] **Mach** F et al., Eur Heart J, ehz455 [published 31. August 2019], in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[153] **Jellinger** PS et al., Endocr Pract 2017; 23(Suppl. 2):1–87, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[154] **Wascher** TC et al., Wien Klin Wochenschr 2019; 131(Suppl. 1):S136–38, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[155] **Austrian** Atherosclerosis Society 2017; https://www.aas.at/files/Arztinformation_zum_Projekt_NEU.pdf (abgerufen am 30. Juli 2019), in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[156] Nicholls SJ et al., JAMA 2016; 316:2373–84, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[157] **Sabatine** MS. Nat Rev Cardiol 2019; 16:155–65, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[158] **Sabatine** MS et al., N Engl J Med 2017; 376:1713–22, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[159] **Giuliano** RP et al., Lancet 2017; 390:1962–71, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[160] **Giuliano** RP et al., N Engl J Med 2017; 377:633–43, in: Höllerl F. (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien

[161] TheSixthJointTaskForceoftheEuropeanSocietyofCardiology. 2016 European guidelines on cardiovascular disease preventioninclinicalpractice.EurHeartJ.2016;37:2315–81. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[162] **CatapanoAL**, GrahamI, DeBackerG, WiklundO, Chapman M, DrexelH, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for themanagementofdyslipidemias. EurHeart J.2016;37:2999–3058. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[163] **Garber** AJ, AbrahamsonMJ, Barzilay JI, Blonde L, BloomgardenZT, BushMA.Consensus statementbytheAmerican AssociationofClinicalEndocrinologistsandAmericanCollegeofEndocrinologyonthecomprehensivetype2diabetes managementalgorithm—2018executivesummary.Endocr Pract.2018;24:91–120. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[164] **Baigent** C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, PollicinoC, et al.Efficacyandsafetyof cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participantsin14trialsofstatins.Lancet.2005;366:1267–78. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[165] **Cholesterol** Treatment Trialists Collaborators. Efficacy of cholesterol-loweringtherapyin18686peoplewithdiabetes in 14 randomised trials of statins: ameta-analysis. Lancet. 2008;371:117–25. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[166] **Cholesterol** Treatment TrialistsCollaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular diesease: meta-analysis of individual datafrom27randomisedtrials.Lancet.2012;380:581–90. in:

Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[167] **Cannon** CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapie after acutecoronarysyndromes.NEnglJMed.2015;372:2387–97. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[168] **SabatineMA**,GiuglianoRP,KeechAC,HonarpourN,Wiviott ST, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[169] **Schwartz** GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, DiazR,et al. Alirocumabandcardiovascularoutcomes after acute coronary syndrome.NEngl JMed. 2018; https://doi. org/10.1056/nejmoa1801174. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[170] **RubinsHB**,Robins SJ,CollinsD,FyeCL,AndersonJW,Elam MB, etal.Gemfibrozil for thesecondaryprevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans AffairsHigh-Density LipoproteinCholesterolInterventionTrialStudyGroup. NEngl JMed.1999;341:410–8. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[171] **Keech** A, Simmes RJ, Barter B, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type-2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet.2005;366:1849–61. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[172] **The ACCORD Study Group**. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563–74. in: Thomas Wascher C., Paulweber B., Toplak H., Saely C.H., Drexel H., Föger B., Hoppichler F., Stulnig T., Stingl H., Clodi M. für den Ausschuss LeitlinienLipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetesmellitus (Update 2019),Seite 136-138, in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klein Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]

[173] **Spraul** M, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München

[174] **Bakker** K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 Suppl 1: 225-231.

[175] **Kellerer** M, Siegel E, Diabetisches Fußsyndrom – Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetologie 2013; 8: S180–S188

[176] **Chantelau** EA in Berger (2000), Diabetes mellitus, Urban und Fischer 2000

[177] **Kunnamo** I (2005), EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin, Behandlung des diabetischen Fußes, Rebhandl E., Rabady S., Mader F. (Hg.), Verlagshaus der Ärzte, S. 832

[178] **Plank** J, Haas W, Rakovac I, Görzer E, Sommer R, Siebenhofer A, Pieber TR. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. Diabetes care. 2003;26:1691-5

[179] **Kellerer** M, Matthaei S, (2012), Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Kellerer M, Matthaei S. im Auftrag der DDG (Hrsg.) in: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Morbach-etal_S143-151.pdf, S. 146, Stand: 10.12.2014

[180] **WKO** Website (Stand 2015) – https://www.wko.at/branchen/noe/gewerbe-handwerk/fusspfleger-kosmetiker-masseure/Bezeichnung__medizinische_Fusspflege_.html; Bezeichnungen für Fußpfleger – Die Rechtslage der Fußpflege; In: https://www.wko.at/branchen/noe/gewerbe-handwerk/fusspfleger-kosmetiker-masseure/Fusspfleger_Bezeichnung_Rechtslage_2.pdf (Zugriff am: 21.11.2019)

[181] **Bundesärztekammer** (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.2, 28.11 2011 [Zugriff: 03.10.2014].

[182] **ADA**. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(suppl.1):S14-S80

[183] **Roden** M. [Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis]. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 Suppl 2: 1-3.

[184] Siehe auch Kapitel blutzuckersenkende Therapie

[185] Siehe auch Kapitel blutdrucksenkende Therapie

[186] **ÖDG**-Leitlinie 2012 (2012), Diabetes mellitus – Anleitung für die Praxis – überarbeitete und erweiterte Fassung 2012, in: Wien Klein Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]: 1-128 © Springer-Verlag Wien 2012, S. 44

[187] **Levey** AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130(6): 461-470.

[188] **Levey** AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150(9): 604-612.

[189] **De HertM**, DobbelaereM, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of secondgeneration antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur Psychiatry. 2011;26(3):144–58.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[190] **Smith** M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First-v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and metaanalysis.Br JPsychiatry. 2008;192(6):406–11. in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[191] **Fisher** L, Plonsky WH, Hessler D, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? Diabetes Care. 2012;35:259–64.¸ in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[192] **Abrahamian** H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[193] **Welch G**, Weinger K, Anderson B, Polonsky WH. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. DiabetMed.2003;20:69–72.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[194] **KatonW**,Ming-YuF, Unützer J, Taylor J, PincusH, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. JGenInternMed.2008;23(10):1571–5.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[195] **SullivanMD**,O'ConnorP,FeeneyP,etal.Depressionpredicts all-cause mortality. Epidemiological evaluation from the ACCORDHRQLsubstudy.DiabetesCare.2012;35:1708–15.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[196] **Anderson** RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalenceof comorbiddepressioninadults with diabetes. DiabetesCare.2001;24:1069–78.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[197] **Abrahamian** H, Hofmann P, Prager R, Toplak H. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). NeuropsychiatrDisTreat. 2009;5:261–6.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S.

186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[198] **Knol MJ**, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006;49:837–45.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[199] **Tabak** AG, Akbaraly TN, Batty GD, KivimakiM. Depression and type 2 diabetes: a causal association? Lancet Diabetes Endocrinol.2014;2:236–45.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[200] **Ali S**, Stone A, Peters L, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med.2006;23:1165–73.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[201] **SullivanMD**,O'ConnorP,FeeneyP,etal.Depressionpredicts all-cause mortality. Epidemiological evaluation from the ACCORDHRQLsubstudy.DiabetesCare.2012;35:1708–15.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[202] **WhooleyMA**,AvinsAL,MirandaJ,etal.Case-findinginstrumentfordepression. JGenInternMed. 1997;12:439–45.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[203] **HautzingerM**,Keller F,KühnerC.BeckDepressions-Inventar(BDI-II). Revision. Frankfurta.M: HarcourtTestServices; 2006.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[204] **Herrmann-Lingen C**, Buss U, Snaith RP.HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. 3. Aufl. Bern:Huber;2011.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019;

[205] **WhooleyMA**,AvinsAL,MirandaJ,etal.Case-findinginstrumentfordepression. JGenInternMed. 1997;12:439–45.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[206] **DoddS**,MitchellPB,BauerM,YathamL,YoungAH,Kennedy SH, Williams L, Suppes T, Lopez Jaramillo C, Trivedi MH, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: an international consensus statement. World J BiolPsychiatry.2018;19:330–48.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[207] **CorrellCU**, Detraux J, Lepeleire J,DeHertM.Effectsof antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases inpeople with schizophrenia, depression andbipolardisorder.WorldPsychiatry.2015;14:119–36.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[208] **Collins** MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. Diabet Med. 2009;26(2):153–61.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in:

Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[209] **LudmanE**,KatonW,RussoJ,etal. Panicepisodesamongpatientswithdiabetes. GenHospPsychiatry.2006;28:475–81.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[210] **Young-HymanDL**,DavisCL. Disordered eating behavior in individualswithdiabetes.DiabetesCare.2010;33:683–9.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[211] **Markowitz** JT, Butler DA, Vokening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:495–500.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[212] **Markowitz** JT, Butler DA, Vokening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33:495–500.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[213] **Cukierman** T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005;48(12):2460–9.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[214] **Norris** SL,EngelgauMM,NarayanKM.Effectivenessof selfmanagement training in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24:561–8.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankugen und Diabetes mellitus (Update 2019),S. 186-195; in: Österreichische Diabetesgesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019. Wien Klin Wochenschr (2019) 131 [Suppl 1]: S1–S246 © Springer-Verlag Wien 2019

[215] **Kassebaum NJ**, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res 2014; 93: 1045-1053.

[216] **Löe H**. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 329-334.

[217] **Taylor GW**, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1996; 67: 1085-1093.

[218] **Saremi** A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 27-32.

[219] **Preshaw** PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia 2012; 55: 21-31.

[220] **Albandar** JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. J Clin Periodontol 2018; 45 Suppl 20: S171-S189.

[221] **Mealey** BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontol 2000 2007; 44: 127-153.

[222] **Demmer** RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). Diabetes Care 2012; 35: 2036-2042.

[223] **Grellmann** AP, Sfreddo CS, Maier J, Lenzi TL, Zanatta FB. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. J Clin Periodontol 2016; 43: 250-260.

[224] **Lira** Junior R, Santos CMM, Oliveira BH, Fischer RG, Santos APP. Effects on HbA1c in diabetic patients of adjunctive use of systemic antibiotics in nonsurgical periodontal treatment: A systematic review. J Dent 2017; 66: 1-7.

[225] **Simpson** TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor-Ejiofor Z. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD004714.

[226] **D'Aiuto** F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, Masi S, Tsakos G, Hurel S, Hingorani AD, Donos N, Deanfield JE, TASTE G. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 954-965.

[227] **Artese** HP, Foz AM, Rabelo MS, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto F, Romito GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0128344.