

ARZTHANDBUCH



Der Behandlungspfad zum Disease Management Programm
Diabetes mellitus Typ 2



Langfassung

Arzthandbuch
zum
Disease Management Programm
Diabetes mellitus Typ 2
für
Therapie Aktiv Ärztinnen
und Therapie Aktiv Ärzte

Stand: September 2024
(Langfassung)

IMPRESSUM

Medieninhaber/Herausgeber:
Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK)
Wienerbergstraße 15–19, 1100 Wien
www.gesundheitskasse.at/impressum

Für den Inhalt verantwortlich:
Österreichische Gesundheitskasse
Landesstelle Steiermark
Josef-Pongratz-Platz 1, 8010 Graz

Mitarbeit:
Dr. Werner Pancheri (ÖGK)
Dr. Isabella Schmölzer (ÖGK)
Mag. (FH) Silke Mayer, MPH (ÖGK)

Layout: ÖGK

Bilder: © croce & wir; WavebreakmediaMicro, PeJo, Robert Kneschke, fotek – Fotolia.com;
Syda Productions, pikselstock – Shutterstock.com

Hersteller: Hausdruckerei der ÖGK Wien

Auflage: 5.1 Auflage, September 2024

Vorbehaltlich Irrtümer und Druckfehler
Alle Rechte vorbehalten

Wir bedanken uns bei der Österreichischen Diabetesgesellschaft für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Abstimmung des Behandlungspfades.

Wir danken zudem der Abteilung Vertragspartner Medikamente des Dachverbands der Sozialversicherungen für die Durchsicht und Anregungen.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit werden personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt. Sie beziehen sich auf Männer, Frauen und Personen alternativer Geschlechtsidentität in gleicher Weise. Bei ihrer Anwendung auf bestimmte Personen wird die jeweils geschlechtsspezifische oder die von der betroffenen Person gewünschte Form verwendet.

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 den Therapie Aktiv-Arzt 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 DIABETES MELLITUS	9
2.1.1 Definition des Diabetes mellitus	9
2.1.2 Klassifikation	10
2.2 DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	10
2.2.1 Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) nach WHO-Richtlinien	13
2.2.2 Screening	13
3 THERAPIE UND BEHANDLUNGSPFAD	15
3.1 THERAPIEZIELE FÜR PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT IHRES ALTERS UND IHRER LEBENSUMSTÄNDE	16
3.1.1 Individuelle Zielvereinbarung festlegen	16
3.1.2 Flow-Chart: Übersicht Therapieziele	18
3.2 LEBENSSTILINTERVENTIONEN	19
3.2.1 Diabetesschulung	19
3.2.2 Adipositas	20
3.2.3 Ernährung	22
3.2.4 Bewegung	26
3.2.5 Rauchen	29
3.2.6 Alkohol	30
3.2.7 Stress	31
3.3 BLUTZUCKERSENKENDE THERAPIE	32
3.3.1 Blutzucker: Ziele	32
3.3.2 Medikamentöse und Lebensstil-Therapie	33
3.3.3 Antidiabetika	39

INHALTSVERZEICHNIS

3.3.4 Evidenzlage	48
3.4 BLUTDRUCKSENKENDE THERAPIE	55
3.4.1 Flow-Chart: Blutdrucksenkende Therapie	55
3.4.2 Definition und Diagnosestellung	56
3.4.3 Ziele der blutdrucksenkenden Therapie	56
3.4.4 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie	57
3.5 LIPIDSENKENDE THERAPIE	59
3.5.1 Flow-Chart: Lipidsenkende Therapie	59
3.5.2 Zielwerte und Therapie	60
3.5.3 Studienlage	62
3.6 THROMBOZYTENAGGREGATIONS-HEMMUNG	64
3.7 DIABETESSPEZIFISCHE BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN	65
3.7.1 Diabetische Neuropathie und diabetisches Fußsyndrom	65
3.7.2 Diabetische Retinopathie	75
3.7.3 Diabetische Nierenerkrankung	77
3.7.4 Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus	82
3.7.5 Parodontale Erkrankungen	85
3.7.6 Osteoporose bei Diabetes mellitus	86
LITERATURVERZEICHNIS	90

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: Formular Zielvereinbarung und Diabetespass	16
Abbildung 5: Therapieziele	18
Abbildung 6: Blutzucker-Therapie OHNE kardiovaskuläre Erkrankung, HI oder CKD	34
Abbildung 7: Blutzucker-Therapie MIT atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko dafür	36
Abbildung 8: Blutzucker-Therapie mit Herzinsuffizienz	37
Abbildung 9: Blutzucker-Therapie bei einer chronischen Nierenerkrankung	38
Abbildung 10: Injektionstherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus	46
Abbildung 11: Boxenstatus der Substanzgruppen im EKO – blutzuckersenkende Therapie	48
Abbildung 12: Blutdrucksenkende Therapie	55
Abbildung 13: Lipidsenkende Therapie	59
Abbildung 14: Prüfung der Druckwahrnehmung mit dem Semmes-Weinstein- Monofilament	68
Abbildung 15: Einteilung von Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom	72
Abbildung 16: Diabetische Retinopathie	75
Abbildung 17: Screening auf diabetische Nierenerkrankung	77
Abbildung 18: Therapeutische Gesichtspunkte und Maßnahmen bei Menschen mit Diabetes und CKD	80
Abbildung 19: Risiko für das Fortschreiten der CKD	81
Abbildung 20: Strategien zur Behandlung von Typ 2 Diabetes Mellitus aus diabetologischer und osteologischer Sicht	87
Abbildung 21: Evaluation des Frakturrisikos bei Patienten mit Diabetes	88

TABELLENVERZEICHNIS

Tabellen

Tabelle 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Diabetes-Risikos	11
Tabelle 2: Kriterien zur Durchführung des Diabetesscreenings bei asymptomatischen erwachsenen Personen	14
Tabelle 3: BMI-Einteilung und Klassifizierung des Körpergewichts und Grenzwerte des Bauchumfangs	21
Tabelle 4: Bewegungsempfehlungen – Ausdauertraining	28
Tabelle 5: Bewegungsempfehlungen – Krafttraining	28
Tabelle 6: HbA _{1c} -Zielwerte der blutzuckersenkenden Therapie	32
Tabelle 7: Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA _{1c}	32
Tabelle 8: Bewertung von Antidiabetika inklusive Insulin	39
Tabelle 9: Vergleich GLP-1-Rezeptor Agonisten und Insulin	44
Tabelle 10: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit T2D	49
Tabelle 11: Endpunktstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz	50
Tabelle 12: Endpunktstudien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung	50
Tabelle 13: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte	56
Tabelle 14: Individuelle Zielvereinbarung in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter	57
Tabelle 15: Lipidzielwerte bei Personen mit mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko	60
Tabelle 16: Risikostratifizierung für ein Ulkus am Fuß bei Menschen mit Diabetes	65
Tabelle 17: Altersabhängige Grenzen normalen Vibrationsempfindens zur Diagnose einer PNP	67
Tabelle 18: SINBAD Klassifikation	69
Tabelle 19: Bestimmung der diabetischen Nierenerkrankung über die Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn	78
Tabelle 20: Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion	78
Tabelle 21: Zwei-Fragen-Test	83
Tabelle 22: Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika	84



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 Typ 2 Diabetes 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.

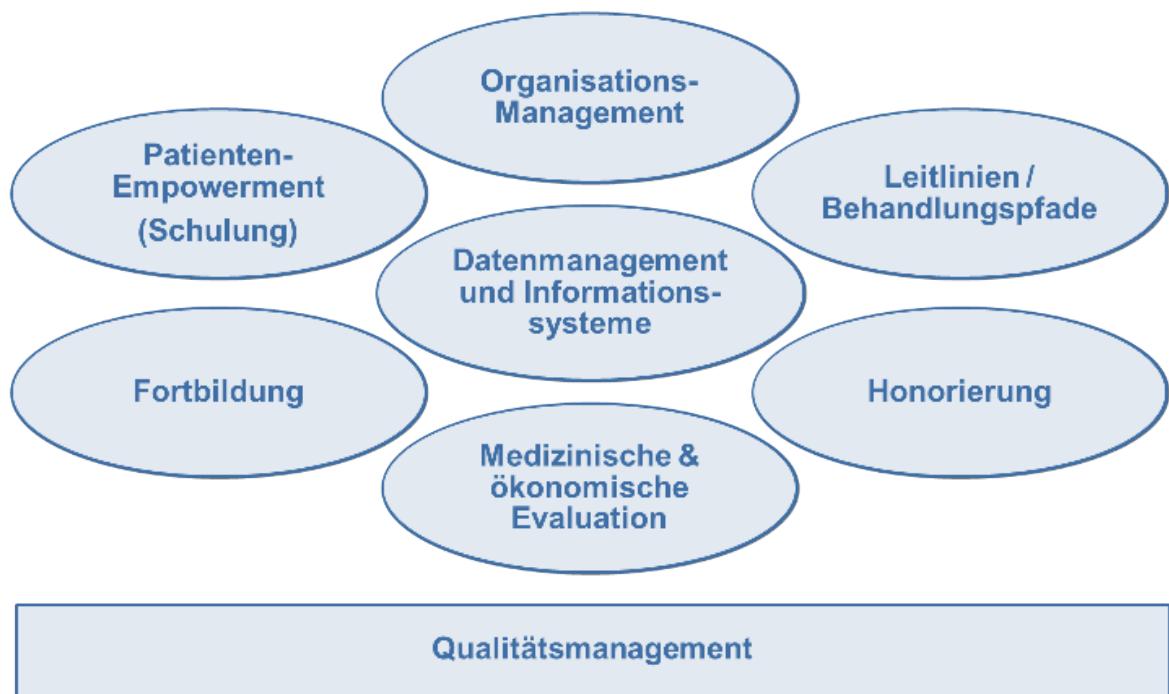


Abbildung 1: Komponenten des Programms Therapie Aktiv – Diabetes im Griff

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.

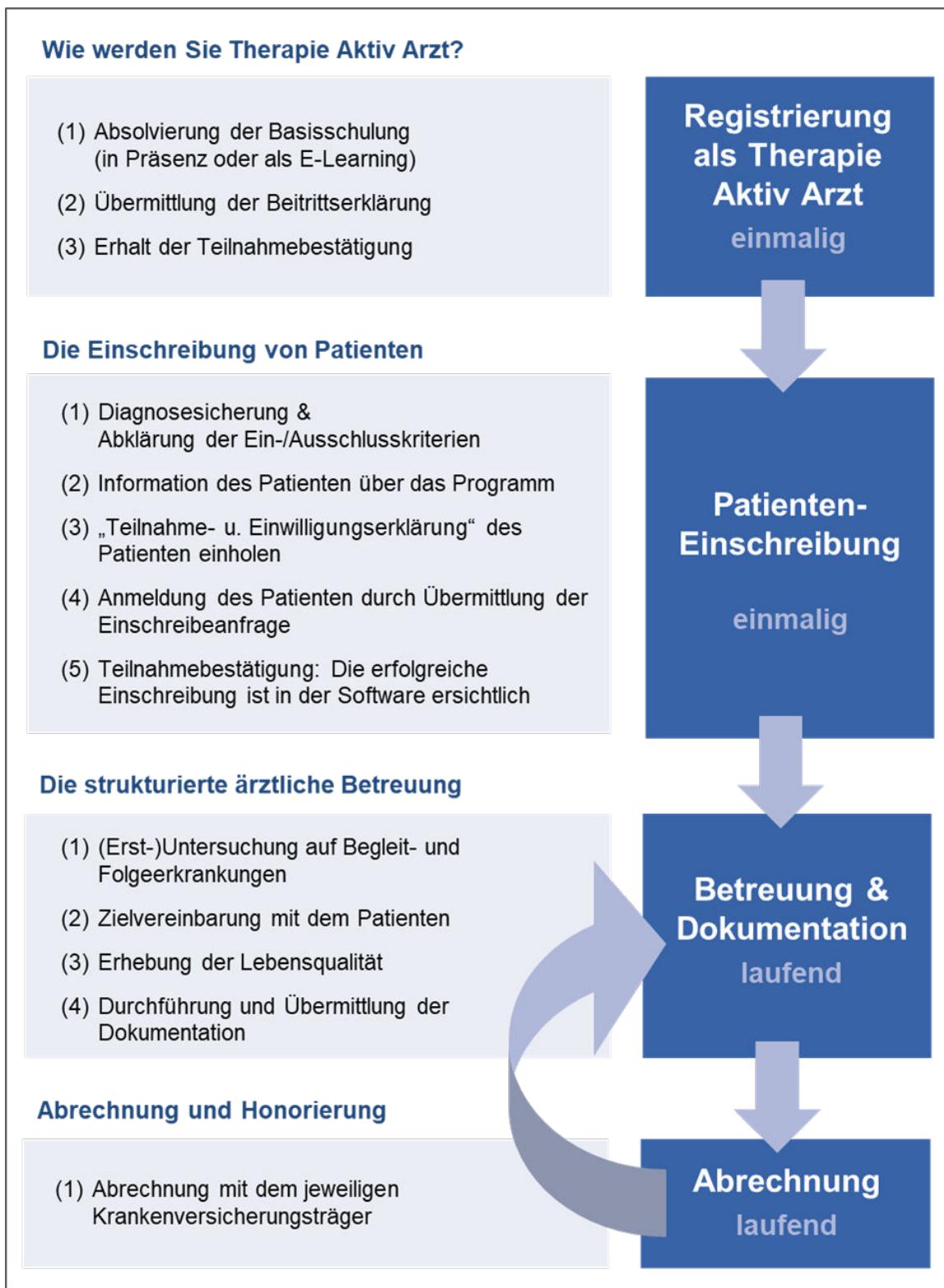


Abbildung 2: Programmablauf von Therapie Aktiv

1.1.3 Programmevaluierung

Therapie Aktiv wurde bereits zweimal – im Jahr 2015 und 2019 – einer wissenschaftlichen Evaluierung unterzogen. Diese zeigten 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.

Methodik und wesentliche Ergebnisse der Evaluierung aus dem Jahr 2019:¹

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 2019 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 – 1. Teil der Evaluierung:

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 – 2. Teil der Evaluierung:

Im zweiten Teil der Evaluierung wurde der Frage nachgegangen, ob es Unterschiede zwischen der Therapie Aktiv-Gruppe und der Kontrollgruppe gibt, wenn die Einschreibung von Menschen mit Diabetes 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.

Obwohl die Mortalität auch in der Kontrollgruppe abgenommen hat, so zeigt sich weiterhin ein Vorteil der Therapie Aktiv-Gruppe bei der **Mortalität**. Auch bei den anderen Beobachtungsgrößen wie **Gesamtkosten, Folgeerkrankungen, Krankhausaufenthalten und Prozessparametern** zeigten sich tendenziell **Vorteile für die Therapie Aktiv-Gruppe**.

1.1.4 Vorteile für den Therapie Aktiv-Arzt 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)
- Honorierung des Aufwandes zusätzlich zur kurativen Leistungsverrechnung
- 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 Diabetesschulung, 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



Foto: © Svda Productions/Shutterstock.com

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 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.

Seit 2022 gibt es für Patienten mit Typ 2 Diabetes die Möglichkeit von zu Hause aus an einer Onlineschulung teilzunehmen. Informationen dazu findet man ebenfalls auf der Website von Therapie Aktiv.

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 dem Therapie Aktiv-Arzt die Grundlagen des Programmes praxisnah und umsetzungsorientiert näherbringen.

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?

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

- 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 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 Da bereits Vorstufen des Diabetes („Prädiabetes“) mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen assoziiert sind, sind effiziente Strategien zur Früherkennung und Prävention von Prädiabetes und Typ 2 Diabetes erforderlich.³

2.1.1 Definition des Diabetes mellitus⁴

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 % 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 β -Zellen des Pankreas beruht, wird die Hyperglykämie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 durch eine Kombination aus Insulinresistenz und inadäquater Insulinsekretion verursacht.

Symptome der Hyperglykämie sind:

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

Als akute Folgen der Hyperglykämie können

- ketoazidotische und
- hyperosmolare Entgleisungen bzw. Komata auftreten.

Folgen der chronischen Hyperglykämie sind

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

2.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen.

- **Typ-1-Diabetes (T1D):**
Störung der Insulinsekretion durch überwiegend immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen- β -Zellen, die normalerweise zu einem absoluten Insulinmangel führt.
LADA (latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen) bezeichnet einen autoimmun bedingten Diabetes, der durch das Auftreten im Erwachsenenalter und den langsameren Verlust der Insulinsekretion gekennzeichnet ist, dem Typ 1 Diabetes zugeordnet wird und keinen eigenständigen Subtyp darstellt.
- **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, wie Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis, Operation, Tumor, Hämochromatose, zystische Fibröses), endokrine Organe (z.B. Akromegalie, Cushing-Syndrom, medikamentös-chemisch (z.B. Glukokortikoide, Posttransplantationsdiabetes, HIV-Therapie), genetische Defekte der Insulinsekretion (z.B. MODY) und der Insulinwirkung (z.B. Lipoatropher Diabetes), andere genetische Syndrome (z.B. Down-, Klinefelter- oder Turner-Syndrom), Infektionen (z.B. kongenitale Röteln) und seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes (z.B. „Stiff-Man-Syndrom“).

2.2 DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS TYP 2⁵

Die Diagnose eines Diabetes mellitus erfolgt anhand von

- Nüchtern-Glukose,
- Gelegenheitsglukose,
- oralem Glukosetoleranztest (OGTT)
- oder HbA1c.

Die Diagnose wird durch Messung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt (Tabelle 1). Als normal gelten Nüchtern-Glukose-Werte im venösen Plasma von < 100 mg/dl bzw. postprandiale Werte < 140 mg/dl. Bei klinischem Verdacht und widersprüchlichen Ergebnissen wird die Diagnose mittels OGTT gestellt.⁶

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetes-Risiko (Prädiabetes) ^a
Nicht-Nüchtern, Gelegenheitsglukose („Random-Glucose“, venös od. kapillär)	$\geq 200 \text{ mg/dl (11,1 mmol/l)}$ an 2 Tagen ^b ODER $\geq 200 \text{ mg/dl (11,1 mmol/l)} +$ klassische Symptome ^c	–
Nüchtern-Glukose (venöses Plasma) ^e	$\geq 126 \text{ mg/dl (7,0 mmol/l)}$ an 2 Tagen ^b	$\geq 100 \text{ mg/dl (5,6 mmol/l)},$ ABER $< 126 \text{ mg/dl (7,0 mmol/l)}$ (Abnorme Nüchternglukose, „impaired fasting glucose“, IFG)
2-h-Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)	$\geq 200 \text{ mg/dl (11,1 mmol/l)}$ an 2 Tagen ^b	Glukose $\geq 140 \text{ mg/dl (7,8 mmol/l)},$ ABER $< 200 \text{ mg/dl (11,1 mmol/l)}$ (Gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance“, IGT)
HbA1c	$\geq 6,5 \% (48 \text{ mmol/mol})$ an 2 Tagen ^b	$\geq 5,7 \% (39 \text{ mmol/mol}),$ Aber $< 6,5 \% (48 \text{ mmol/mol})^d$

Legende:

- ^a Ein erhöhtes Diabetes-Risiko kann auch ohne Nachweis von Störungen der Glykämie bestehen und lässt sich mittels definierter Risiko-Tests erheben
- ^b Sind 2 unterschiedliche Tests positiv, ist die Diagnose Diabetes gegeben, so dass auf die Testwiederholung verzichtet werden kann. Ergeben unterschiedliche Tests unterschiedliche Ergebnisse, dann ist der Test mit erhöhtem Ergebnis zu wiederholen
- ^c Bei Vorliegen von Hyperglykämie und klassischen Symptomen ist die Diagnose ohne Testwiederholung gegeben, da z. B. bei Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes das HbA1c normal sein kann
- ^d Weiterführende Diagnostik mittels Nüchtern-Glukose oder OGTT ist erforderlich
- ^e letzte Kalorienaufnahme mindestens 8 Stunden vor Testung

Tabelle 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Diabetes-Risikos
Quelle: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023)

Voraussetzungen zur Glukosebestimmung:^z

- Ausschließlicher Einsatz qualitätsgesicherter Maßnahmen und Tests
- Vorzugsweise Bestimmung im venösen Plasma (bevorzugt Zusatz von EDTA + Natrium-Fluorid oder Lithium-Heparin). Serumproben nur, wenn ein Glykolysehemmstoff zugesetzt wurde.
- Keine Verwendung von Blutglukosemessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet

werden.

- Nüchtern bedeutet eine Zeit von ≥ 8 h ohne jede Kalorienaufnahme
- Mögliche Verfälschung der Werte durch interkurrente Erkrankungen (z.B. Infektionen, Dehydratation) oder Medikamenteneinnahme (z.B. Glukokortikoide)

Mit den ÖDG-Leitlinien 2012 wurden auch erhöhte HbA1c-Werte in die Standardkriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus übernommen^{8,9}. Demgemäß kann ein Diabetes mellitus anhand der HbA1c-Grenzwerte $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) diagnostiziert werden (Tabelle 1). Grundlage dafür ist die Zunahme des Risikos für diabetische Retinopathie ab HbA1c-Werten von $\geq 6,5\%$ ^{10,11}. Für HbA1c-Werte von 5,7 % bis einschließlich 6,4 % ist ein erhöhtes Diabetesrisiko anzunehmen, so dass in diesem Fall eine Abklärung mittels Nüchtern-Glukose und OGTT empfohlen wird.

Die Vorteile der Messung des HbA1c liegen in der höheren präanalytischen Stabilität und geringerer täglicher Varianz¹². Nachteile sind die geringere Sensitivität und höhere Kosten. Die Bestimmung des HbA1c ist eine indirekte Messung der durchschnittlichen Blutglukosewerte über mehrere Wochen hinweg und kann durch Einflussfaktoren wie Alter, Ethnizität und Anämie/Hämoglobinopathie von den tatsächlich gemessenen Blutglukosewerten abweichen¹³.

Von besonderer Bedeutung ist die eingeschränkte Aussagekraft des HbA1c-Wertes unter folgenden Umständen, die den Einsatz des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus ausschließen sollten:

- Veränderungen des Hämoglobins (Hb): z.B. angeborene Hämoglobinopathien, Hb-Modifikation bei Urämie (karbamyliertes Hb) oder Acetylsalicylsäure in hohen Dosen (azetyliertes Hb)
- Veränderung der Erythrozyten-Lebensdauer: z.B. verlangsamter Turnover bei Eisenmangel-und Vitamin-B12-Mangelanämien oder chronische Nierenerkrankung erhöht das HbA1c; beschleunigter Umsatz bei hämolytischen Anämien oder chronischen Lebererkrankungen senkt das HbA1c
- Hemmung der Glykierung: z.B. Dauertherapie mit Vitamin-C oder Vitamin-E
- Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester
- Ethnizität: z.B. höhere HbA1c-Werte bei Afroamerikanern und Südasiaten als bei nichthispanischen Weißen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Methoden zur Bestimmung des HbA1c sollen ausschließlich Methoden verwendet werden, die nach dem Standard der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) referenziert sind.^{14,15}

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

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

2.2.1 Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) nach WHO-Richtlinien

Indikationen:

- Risikogruppen (siehe Screening), ältere Menschen (aber nicht routinemäßig), gestörte Nüchternglukose, Schwangerschaft in der 24–28. Schwangerschaftswoche

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 250–350 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/bariatrische Operation
- akute interkurrente Erkrankungen

2.2.2 Screening

Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko sollten systematisch gescreent werden.

Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes sind vor allem Mangel an körperlicher Aktivität und unausgewogene hyperkalorische Ernährung. Weitere Risikofaktoren sind positive Familienanamnese, eine gewisse ethnische Herkunft, zunehmendes Alter, sowie das Vorliegen eines Gestationsdiabetes in der Anamnese.

1. Ein Hyperglykämie-Screening sollte bei Vorliegen folgender Risikofaktoren erfolgen:

- BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (bei asiatischer Herkunft 23 kg/m^2)
- Positive Familienanamnese bei erstgradigen Verwandten
- Ethnizität mit erhöhtem Diabetesrisiko (asiatische, afrikanische, lateinamerikanische Herkunft)
- Vaskuläre Erkrankungen
- Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ oder antihypertensive Therapie)
- HDL-Cholesterin $< 35 \text{ mg/dl}$ und/oder Triglyzeride $> 250 \text{ mg/dl}$
- Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)
- Hypogonadismus
- Körperliche Inaktivität
- Acanthosis nigricans
- MASLD*
- Chronischer Tabakkonsum**

2. Bei bekanntem Prädiabetes sollte ein jährliches Screening erfolgen

3. Bei Zustand nach GDM sollte zumindest alle 3 Jahre ein Screening erfolgen***

4. HIV-positive Personen

5. Bei allen anderen Personen sollte ein Screening ab einem Alter von 35 Jahren erfolgen

6. Bei unauffälligen Screening-Resultaten sollte ein weiteres Screening alle 3 Jahre erfolgen. Engmaschigere Kontrollen sollten den Screening-Ergebnissen und Risikofaktoren entsprechend geplant werden

* Umfasst einfache Fettleber (Steatosis hepatis oder Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease, MASLD), nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), „ryptogene“ Formen der Leberfibrose, -zirrhose und des hepatzellulären Karzinoms¹⁶

** chronischer Tabakkonsum ist mit erhöhtem T2DM Risiko assoziiert¹⁷

*** Spezielle Risikofaktoren und Screening für GDM (siehe Leitlinie: „Gestationsdiabetes“)

Tabelle 2: Kriterien zur Durchführung des Diabetesscreenings bei asymptomatischen erwachsenen Personen

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023, S. 11



3 THERAPIE UND BEHANDLUNGSPFAD

3.1 THERAPIEZIELE FÜR PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT IHRES ALTERS UND IHRER LEBENSUMSTÄNDE

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

3.1.1 Individuelle Zielvereinbarung festlegen

Mindestens einmal jährlich ist im Programm „Therapie Aktiv – Diabetes im Griff“ 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 4: 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.¹⁸ Die individuellen Therapieziele werden in Abbildung 5 dargestellt.

2. Blutdruck Zielwert:

Anzustreben sind zumindest die konservativen Blutdruckzielwerte von < 140/90 mmHg. Zudem werden für Patienten mit Diabetes in Abhängigkeit von Komorbidität und Alter individuelle Zielwerte (siehe Abbildung 5) empfohlen:¹⁹

3. Lipidsenkende Therapie:

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind Hochrisikopatienten. Deswegen sollte eine Lipidtherapie mit den in Abbildung 5 angeführten Zielwerten durchgeführt werden.

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 Diabetesschulung.

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.

3.1.2 Flow-Chart: Übersicht Therapieziele

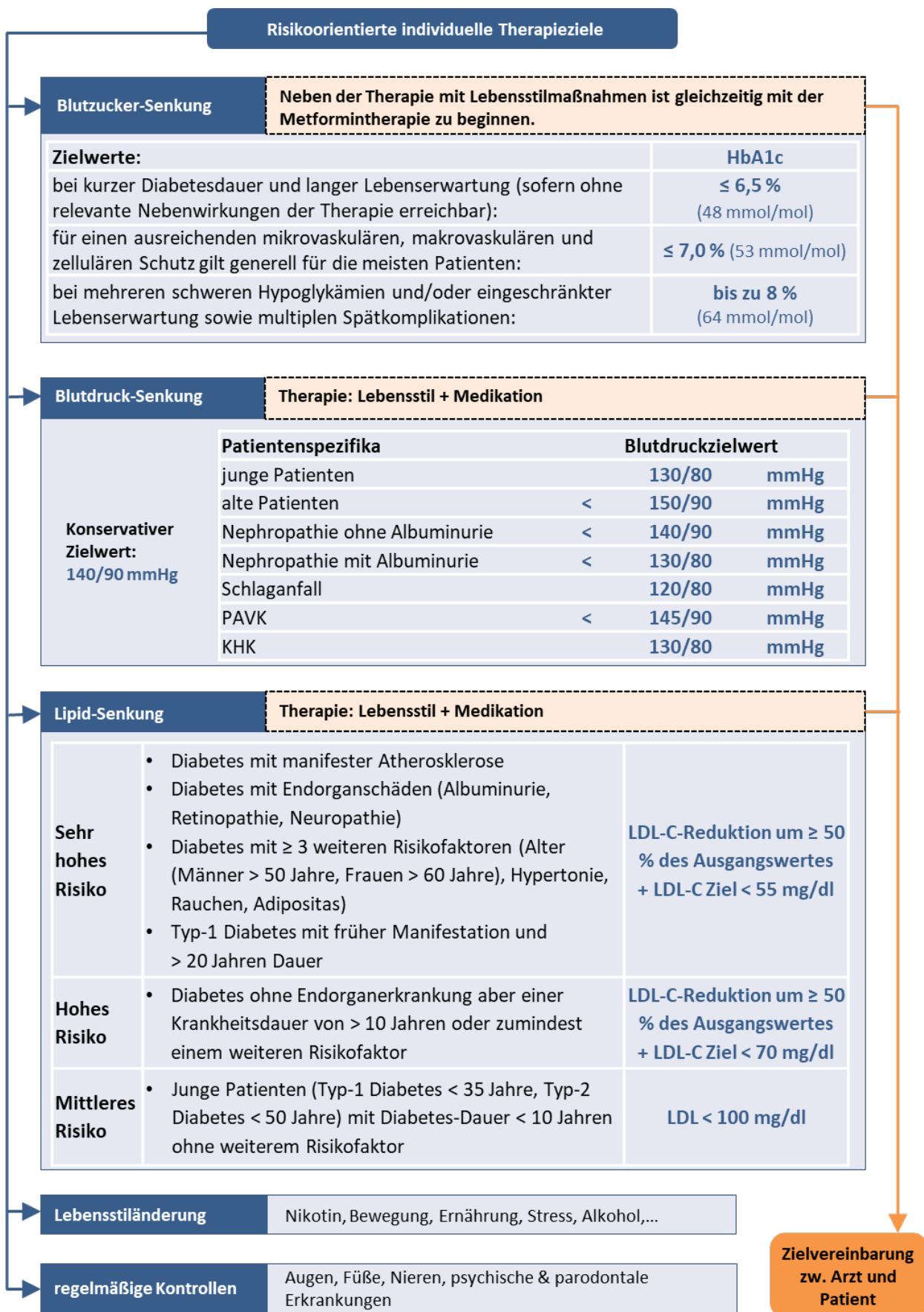


Abbildung 5: Therapieziele

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 abstinenteren Alkoholkonsum.

Neben der Diabetesschulung 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 Diabetesschulung

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 Diabetesschulungen 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.²⁰

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. Diabetesschulung 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: ²¹

- 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, diabetische Nierenerkrankung, 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“²¹.

Hinweise auf die Bedeutung von strukturierten Diabetesschulungen gibt es aus mehreren Metaanalysen^{22,23,24,25} und einem NICE-Report²⁶. Signifikante Effekte liefert der Cochrane Review²⁷ von Deakin mit sehr positiven Ergebnissen. Hier kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe nach einem Jahr zur:²¹

- 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 Adipositas

Adipositas wird von der WHO als das größte weltweite chronische Gesundheitsproblem deklariert. Schätzungen zu Folge werden bis zum Jahr 2030 ca. 60 %^{28,29,30} der Weltbevölkerung unter Übergewicht oder Adipositas leiden. Dies ist vor allem erschreckend,

da Adipositas bei der Entstehung vieler Krankheiten eine Rolle spielt und auf Basis einer entsprechenden Genetik wohl der größte Risikofaktor für die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 ist. Adipositas trägt daher zum enormen Anstieg der Zahl der an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten wesentlich bei.

Diabetes und Adipositas zusammen erhöhen das Mortalitätsrisiko auf das 7 Fache³¹.

Der **BMI** wird zwar als Maß verwendet, um das Gewicht in die Kategorien „Untergewicht“, „Normalgewicht“, „Übergewicht“ und „Adipositas“ einzuteilen (Tabelle 3), dennoch kann der BMI mit einem sehr unterschiedlichen Körperfettanteil einhergehen. Zwar liegt bei einem adipösen BMI (von mehr als 30 kg/m²) nahezu immer ein hoher Fettanteil vor, aber auch ein Drittel der Personen mit einem BMI der im Normalgewichtsbereich liegt, können einen hohen Fettanteil aufweisen³². Dies tritt dann auf, wenn Muskelmasse und Muskelkraft abnehmen und sich dadurch das Verhältnis zum Fettanteil verschlechtert^{33,34,35}. Daher stellt die **Messung des Bauchumfangs** eine weitere wichtige Messgröße dar, die selbst bei einem „normalen“ BMI Hinweise auf ein etwaiges Risiko für Atherosklerose und eine frühzeitige Mortalität geben kann.

BMI-Einteilung und Grenzwerte des Bauchumfangs:

BMI (kg/m ²)	KÖRPERGEWICHT	GRENZWERTE DES BAUCHUMFANGS
< 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	



BAUCHFETTLEIBIGKEIT
 Männer: > 102 cm
 Frauen: > 88 cm
© PeJo – Fotolia.com

Tabelle 3: BMI-Einteilung und Klassifizierung des Körpergewichts³⁶ und Grenzwerte des Bauchumfangs³⁷

3.2.2.1 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 bei³⁸.

Bei einem sehr ungünstigen Verhältnis zwischen Muskelmasse und Körperfettmasse (Sarkopenie) sollte ein Muskelaufbau angestrebt werden. Dabei ist eine eiweißreiche Ernährung und Krafttraining zu kombinieren.³⁹

Bei der Ernährung wird eine energiereduzierte Diät empfohlen, die fettreduziert, aber auch kohlenhydratreduziert sein kann und am besten einem mediterranen Ernährungsmuster entspricht, um das Körpergewicht zu verringern.^{40,41,42}

In der Ernährungstherapie sind heute individuell maßgeschneiderte Ernährungsformen, die persönlichen Präferenzen, den kulturellen bzw. religiösen Hintergrund sowie die individuelle ökonomische Situation miteinbeziehen, zu erstellen.⁴³

Studienlage zum Benefit einer Gewichtsreduktion:

- Die Reduktion des Gewichts stellt eine wichtige therapeutische Maßnahme dar, um Diabetes zu verhindern^{44,45}.
- In einer Studie von Lean et al. war jedes Kilogramm Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Manifestation mit einem erhöhten „Survival“ von 3 bis 4 Monaten assoziiert, 10 kg Gewichtsverlust mit einer Wiederherstellung der nach der Diabetesmanifestation verminderten Lebenserwartung im Ausmaß von 35 %.⁴⁶ Eine ähnliche Reduktion der Mortalität um 25 % zeigte die „Cancer Prevention Study“⁴⁷.
- Einen weiteren Beleg lieferte die „Look Ahead study“^{48,49,50,51}.

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.⁵²

Je nach Diabetesform und -therapie sollten alle Menschen mit Diabetes eine individuelle ernährungsmedizinische Beratung und Schulung erhalten. Praxisbezogene Empfehlungen unter Berücksichtigung der persönlichen Nahrungsmittelvorlieben und Lebensumstände des Patienten sollen erarbeitet werden und Hilfsmittel zur Planung von geeigneten Portionsgrößen und der geeigneten Mahlzeitzusammenstellung zum Einsatz kommen. Die Patienten sollen im Diabetesselbstmanagement unterstützt werden und erlernen, den postprandialen Blutzuckerverlauf nach verschiedenen Lebensmitteln und Getränken besser einzuschätzen und durch geeignete Lebensmittel und Getränke positiv zu beeinflussen.⁵³

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.

Kohlenhydrate und Ballaststoffe:

- Die tägliche Zufuhr von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß soll dem individuellen Stoffwechselziel und den Vorlieben des Patienten angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können **zwischen 45 und 55 % der aufgenommenen Gesamtenergie in Form von Kohlenhydraten aufnehmen**. Das entspricht bei einer Energiezufuhr von 2000 kcal ca. 250 g Kohlenhydrate täglich.⁵⁴
- Nährstoffreiche Kohlenhydratquellen, die ballaststoffreich und möglichst wenig verarbeitet sind, sollten bevorzugt werden.
- Der ungünstige Effekt einer kohlenhydratreichen Ernährung auf die Triglyceride kann vermieden werden, wenn die konsumierten kohlenhydratreichen Lebensmittel gleichzeitig ballaststoffreich sind.
- Empfohlen wird eine tägliche Ballaststoffaufnahme von **zumindest 30g/Tag**. Das kann durch **Vollkorngetreide, Hülsenfrüchte, Nüsse, Samen, Gemüse und kleinen Mengen Obst erreicht werden**. Höhere Aufnahmen waren mit größeren positiven Effekten assoziiert⁵⁵. 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, da Lebensmittel auch Mikronährstoffe enthalten.^{56,57}
- Weiters ist bei der Auswahl von kohlenhydratreichen Lebensmitteln auch der Glykämische Index (GI) bzw. die glykämische Last (GL) zu beachten. Die Auswirkungen eines Lebensmittels auf den Blutglukose- und Insulinspiegel hängen sowohl von der Menge der verzehrten Kohlenhydrate als auch vom GI ab. Eine Ernährungsweise mit niedrigem GI/GL basiert auf minimal verarbeiteten und ballaststoffreichen Lebensmitteln, wie Vollkornprodukte, Gemüse und Obst (keine Smoothies) und wirkt sich positiv auf den Blutglukosespiegel aus. Das bedeutet in der Praxis beispielsweise die Verwendung von ballaststoffreichen Kohlenhydraträgern, die Kombination von süßen Obstsorten mit Milchprodukten und die Vermeidung von Fruchtzubereitungen wie Fruchtsäften und Smoothies (auch ungesüßt). Ebenso sollten Getränke, die mit Zucker versetzt sind, vermieden werden.⁵⁸

Was bedeutet Glykämischer Index (GI) und Glykämische Last (GL)?⁵⁹

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.**

Zucker:⁶⁰

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.⁶¹

- 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 metabolischen Syndrom leiden, sondern auch gesunde Menschen.⁶²

Süßstoffe:

Das Erreichen einer negativen Energiebilanz kann durch die Verwendung von Süßstoffen positiv beeinflusst werden.⁶³ Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind Süßstoffe unbedenklich, wenn die Aufnahmemenge die erlaubte Tagesdosis (ADI – Acceptable Daily Intake) nicht übersteigt.⁵² Unklar ist momentan jedoch, ob es einen negativen Einfluss auf das Mikrobiom und die Glukosetoleranz gibt⁶⁴.

- 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 werden⁵².

Nahrungsfette und Fettsäuren:

Die **Gesamtenergie**, die täglich aufgenommen wird, sollte **aus maximal 35 % Fetten** bestehen. Daraus berechnen sich bei einer täglichen Energiezufuhr von 2000 kcal ca. 60–80 g Gesamtfett pro Tag. Hier gilt „Qualität vor Quantität“, wobei zwischen gesättigten Fettsäuren, Transfetsäuren und einfach (MUFA) sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) zu unterscheiden ist:⁶⁴

- **Pro Tag sollten max. 10 % in Form von gesättigten Fettsäuren aufgenommen werden.** Gesättigte Fettsäuren sind v.a. in tierischen Lebensmitteln und Streichfetten zu finden. Sie sind der diätetische Faktor mit den größtmöglichen Auswirkungen auf den Serumcholesterinspiegel. Das bedeutet in der Praxis⁶⁵:
 - 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 Kohlenhydraten⁶⁶.
 - Verwendung von hochwertigen Ölen (Rapsöl, Olivenöl, Walnussöl, Kernöl... anstatt Schmalz und Butter) zum Kochen und für Salate⁶⁴
- Die Aufnahme von ≥ 5 g Transfetsäuren pro Tag erhöht das kardiovaskuläre Risiko

um 25 %⁶⁷.

- Hoherhitze Backwaren wie Croissant, Plundergebäck aber auch Fast Food, Pommes sind relativ reich an Trans-Fetten und sollten gemieden werden!⁶⁴

Protein:

Bei Patienten unter 65 Jahren, bei denen keine Hinweise für eine diabetische Nierenerkrankung bestehen, kann die **Gesamtenergieaufnahme pro Tag aus 10 bis 20 % Protein** bestehen. Das heißt, 0,8–1,3 g/kg/Körpergewicht.

Älteren und geriatrischen Patienten wird eine höhere Eiweißzufuhr von 1g/kg/KG empfohlen, um eine Mangelernährung zu vermeiden^{68,69,70}. Während einer energiereduzierten Diät zur Gewichtsabnahme ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Eiweißaufnahme gewährleistet ist.

Die Auswirkungen einer erhöhten Proteinaufnahme von mehr als 20 % der Energieaufnahme/Tag auf die Entwicklung einer diabetischen Nierenerkrankung ist noch unklar. Die tägliche Aufnahme von 1 g Protein/kg Körpergewicht erscheint sicher^{71,72}.

In den letzten Jahren wurde der Einfluss einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme sehr kontrovers diskutiert. Während bei gesunden Personen eine signifikant bessere Gewichtsabnahme durch eine energiereduzierte proteinreiche Diät gegenüber einer kohlenhydrateichen Diät erzielt werden konnte⁷³, konnte eine randomisierte Langzeitstudie⁷¹ bei Patienten mit Typ 2 Diabetes keinen signifikant besseren Einfluss auf das Körpergewicht und den Bauchumfang feststellen.

Bei proteinreichen Ernährungsformen kommt es häufig zu einer erhöhten Aufnahme von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren. Zudem wird der Verzehr von Obst- und Gemüsekonsument 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.⁵² Eine ständige Supplementierung von Mikronährstoffen in Dosierungen über der empfohlenen Tagesmaximaldosis ist besonders bei Fehlen von klinischen bzw. laborchemischen Mangelzuständen abzulehnen.

Pflanzliche Nahrungsergänzungen⁵²

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 Produkts⁷⁴.

3.2.4 Bewegung

Begriffsbestimmungen: ⁷⁵

Bewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivität bei der großen Muskelgruppen beteiligt sind
Mittlere Intensität	<ul style="list-style-type: none"> • Während der Bewegung kann noch gesprochen werden. Singen ist nicht mehr möglich.
Höhere Intensität	<ul style="list-style-type: none"> • Während der Bewegung sind nur noch kurze Wortwechsel möglich
Muskelkräftigende Bewegung	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

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^{76,77,78,79,80,81,82}.

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^{83,84}. Krafttraining kann über zusätzliche 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, verringriger Morbidität betreffend Stürze und Folgeschäden sowie positiver Beeinflussung von Osteoporose und deren Folgen^{85,86}. Insbesondere bei älteren und kardiorespiratorisch eingeschränkten Individuen ist Krafttraining auf Grund des geringeren Trainingsumfangs und Aufwandes oft einfacher einzusetzen, sollte aber wenn möglich durch Ausdauertraining ergänzt werden^{87,88}.

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.⁸⁹ 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 werden⁹⁰. Dabei könnte man durch gezielte körperliche Bewegung Diabetes-Neuerkrankungen besser reduzieren, als durch die Behandlung mittels Medikation^{91,92,93}.

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.⁹⁴ 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.⁹⁵

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.⁹⁶

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.⁹⁶ 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
 <p>© pikselstock – Shutterstock.com</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Bewegung sollte in den Alltag eingebaut werden – z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Tabelle 4: Bewegungsempfehlungen – Ausdauertraining
Quelle: eigene Darstellung

KRAFTTRAINING – muskelkräftigende Aktivitäten	3x pro Woche Krafttraining der großen Muskelgruppen
 <p>© Robert Kneschke – Fotolia.com</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pro Einheit 3 unterschiedliche Übungen mit jeweils 8 bis 10 Wiederholungen (Serie) • 2 bis 3 Minuten Pause zwischen den Serien • Keine Pressatmung <p>Kräftigende Aktivitäten – z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übungen mit einem Therapieband • Treppensteigen • Freies Hanteltraining • Übungen mit Geräten (Fitnessstudio) • Gartenarbeit

Tabelle 5: Bewegungsempfehlungen – Krafttraining
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^{97,98}. Dazu gehören mikro- und makrovaskuläre Komplikationen:⁹⁹

- Proliferative Retinopathie (cave: Blutdruckspitzen: Kraftausdauer- statt Hypertrophietraining; moderates statt intensives Ausdauertraining),
- Periphere Diabetische Neuropathie (cave: Druckstellen und Charcotfrakturen), autonome Neuropathie,
- Klinisch symptomatische koronare Herzkrankung/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.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne koronare Herzkrankheit werden keine routinemäßigen Belastungsuntersuchungen empfohlen¹⁰⁰. Ein Bewegungsprogramm mit leichter oder mittlerer Intensität kann bei asymptomatischen Patienten mit normalem Ruhe-EKG und ohne bekannter kardiovaskulärer Begleiterkrankung auch ohne vorherige Belastungsuntersuchung umgesetzt werden.

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 Rauchen¹⁰¹ und 1 % auf das Passivrauchen¹⁰² zurückzuführen.
- Bereits eine Zigarette pro Tag führt zu einem wesentlichen Anstieg des Risikos¹⁰³
 - 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 Blutzuckerwerte¹⁰⁴ und einem Anstieg bei den DM2-Neuerkrankungen um 37–100 %^{105,106,107}. Die Diabetesinzidenz wird zudem bereits durch Passivrauchen um mehr als 30 % gesteigert¹⁰⁸.
- Zudem wird durch Rauchen das Risiko für das Auftreten von Spätschäden (beispielsweise der diabetischen Nierenerkrankung¹⁰⁹) erhöht.
- Aktivraucher haben ein erhöhtes relatives Risiko gegenüber nichtrauchenden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:¹¹⁰
 - Gesamt mortalität: 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 Gesamt mortalität und kardiovaskulären Erkrankungen deutlich reduzieren.

Daten aus dem schwedischen Diabetesregister zeigen, dass Rauchen der wichtigste singuläre Risikofaktor zur Prädiktion der Gesamt mortalität bei Patienten mit Diabetes ist¹¹¹.

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)¹¹² empfohlen:

A.	Ask	Abfragen des Rauchstatus, Dokumentation
B.	Brief advice oder intervention	Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp
C.	Cessation support	qualifizierte Unterstützung bei Aufhörfunsch, 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.¹¹³

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:¹¹⁴



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 Menschen mit Diabetes 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 treffen¹¹⁵.

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.¹¹⁶ Diabetes-Distress wirkt sich negativ auf den HbA1c-Wert, die Selbsteffektivität, die Lebensqualität und die Therapieadhärenz aus und sollte daher frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Eine der wichtigsten Maßnahmen stellt hierbei die Diabetesschulung 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 Blutzucker: Ziele

Die Hyperglykämie der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten trägt entscheidend zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen bei und ist Cofaktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen. Zu den primären Therapiezielen der antihyperglykämischen Therapie zählen daher das Vermeiden von Akutkomplikationen und Folgekomplikationen. Weitere Therapieziele sind Symptomfreiheit, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität und Komaprophylaxe.

Das HbA_{1c} stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar:

Patientencharakteristika	HbA _{1c} -Zielwerte
Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung, sofern das ohne relevante Nebenwirkungen der Therapie erreicht werden kann gilt:	≤ 6,5 % (48 mmol/mol)
Kann das Therapieziel von unter 6,5 % nicht komplikationslos und ohne große Gefahr für Hypoglykämien erreicht werden, so gilt generell für die meisten Patienten für einen ausreichenden mikrovaskulären, makrovaskulären und zellulären Schutz:	≤ 7 % (53 mmol/mol)
Entsprechend der aktuell verfügbaren Datenlage sollten die HbA _{1c} -Zielwerte möglichst individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie multiplen Spätkomplikationen ist daher:	bis zu 8,0 % ausreichend (64 mmol/mol)

Tabelle 6: HbA_{1c}-Zielwerte der blutzuckersenkenden Therapie
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA_{1c} sind:

Nüchternglukose	< 130 mg/dl (ideal < 110 mg/dl)
Postprandiale Glucose (2 h nach einer Mahlzeit)	max. 180 mg/dl

Tabelle 7: Sekundäre Richtgrößen neben dem HbA_{1c}
Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

3.3.2 Medikamentöse und Lebensstil-Therapie

Während Lebensstilmaßnahmen die Eckpfeiler jeder Diabetestherapie bleiben, benötigen im Verlauf die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes eine medikamentöse Therapie.

Lebensstil:

- Empfehlung zur Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung
- Empfehlungen für eine gesunde Ernährung
- Empfehlungen für eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht bzw. Adipositas
- Empfehlung zu regelmäßiger moderater körperliche Aktivität
(30 Min./Tag oder 150 Min./Woche)
- Eine motivierende Beratung für ein rauchfreies Leben

Medikation:

Mittel der ersten Wahl bei **Patienten ohne Komorbidität 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 alternatives Medikament verordnet werden.

Bei **Patienten mit kardiorealen Komorbiditäten** sind neben Metformin SGLT-2-Hemmer und/oder GLP1-Analoga die Mittel der ersten Wahl.

Sollte bei einer Monotherapie mit einem Medikament der Zielwert nicht erreicht werden, muss eine Therapiemodifikation durchgeführt werden.

Große randomisiert kontrollierte Studien konnten substanzspezifische kardiovaskuläre Effekte bei SGLT-2-Hemmern (Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin) wie auch bei GLP-1-Analoga (Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid) nachweisen.

Basierend auf den Daten der SGLT-2-Hemmer bezüglich Herzinsuffizienz (HFpEF und HFrEF) und chronische Nierenkrankung müssen diese Diagnosen bei der weiteren Therapieentscheidung unabhängig vom HbA1c berücksichtigt werden.

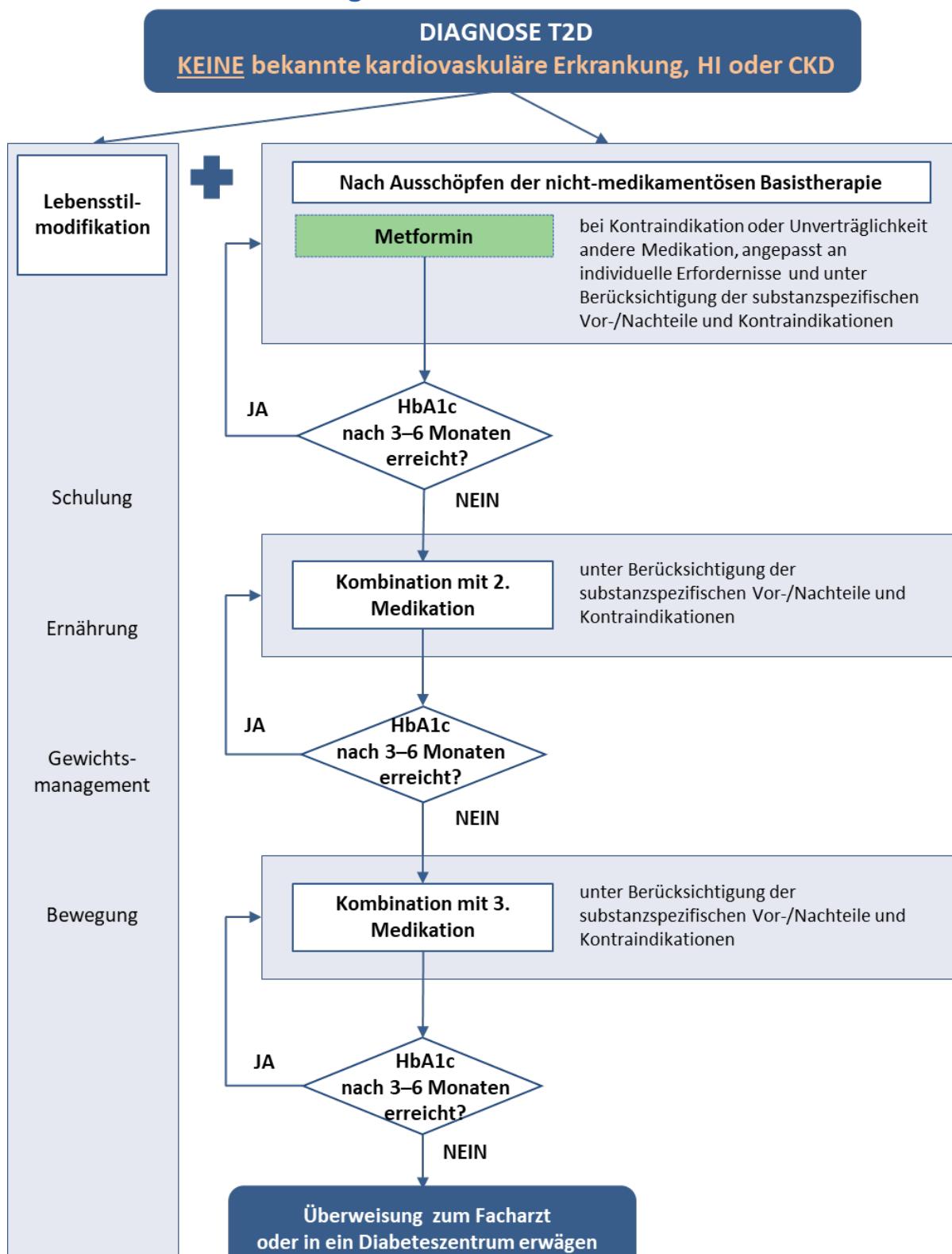
Im Vergleich zu den ÖDG-Leitlinien von 2019 wird aufgrund der neuen Studiendaten neben der etablierten kardiovaskulären Erkrankung auch das hohe Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung als Indikation für eine Therapie mit GLP-1-Rezeptorantagonisten oder SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulären Benefit angesehen (Tabelle 8). Diese Therapien sollten unabhängig vom HbA1c initiiert werden.

Ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung liegt vor bei:

Alter \geq 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien:

- Linksventrikuläre Hypertrophie
- > 50 % Stenose der Koronarien, Carotiden oder Beinarterien
- eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m² KOF
- Albuminurie

3.3.2.1 Blutzucker-Therapie: KEINE bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz oder chronische Nierenerkrankung



Bei Neudiagnose frühzeitig mit Kombinationstherapie beginnen. Transfer ins Krankenhaus oder zum Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Abbildung 6: Blutzucker-Therapie OHNE kardiovaskuläre Erkrankung, HI oder CKD
Legende: grüne Box im EKO

3.3.2.2 Blutzucker-Therapie: MIT nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine atherosklerotisch- kardiovaskuläre Erkrankung

Liegt ein hohes Risiko für eine atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung vor:

⇒ Alter ≥ 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien:

- Linksventrikuläre Hypertrophie
- > 50 % Stenose der Koronarien, Karotiden oder Beinarterien
- eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KOF
- Albuminurie

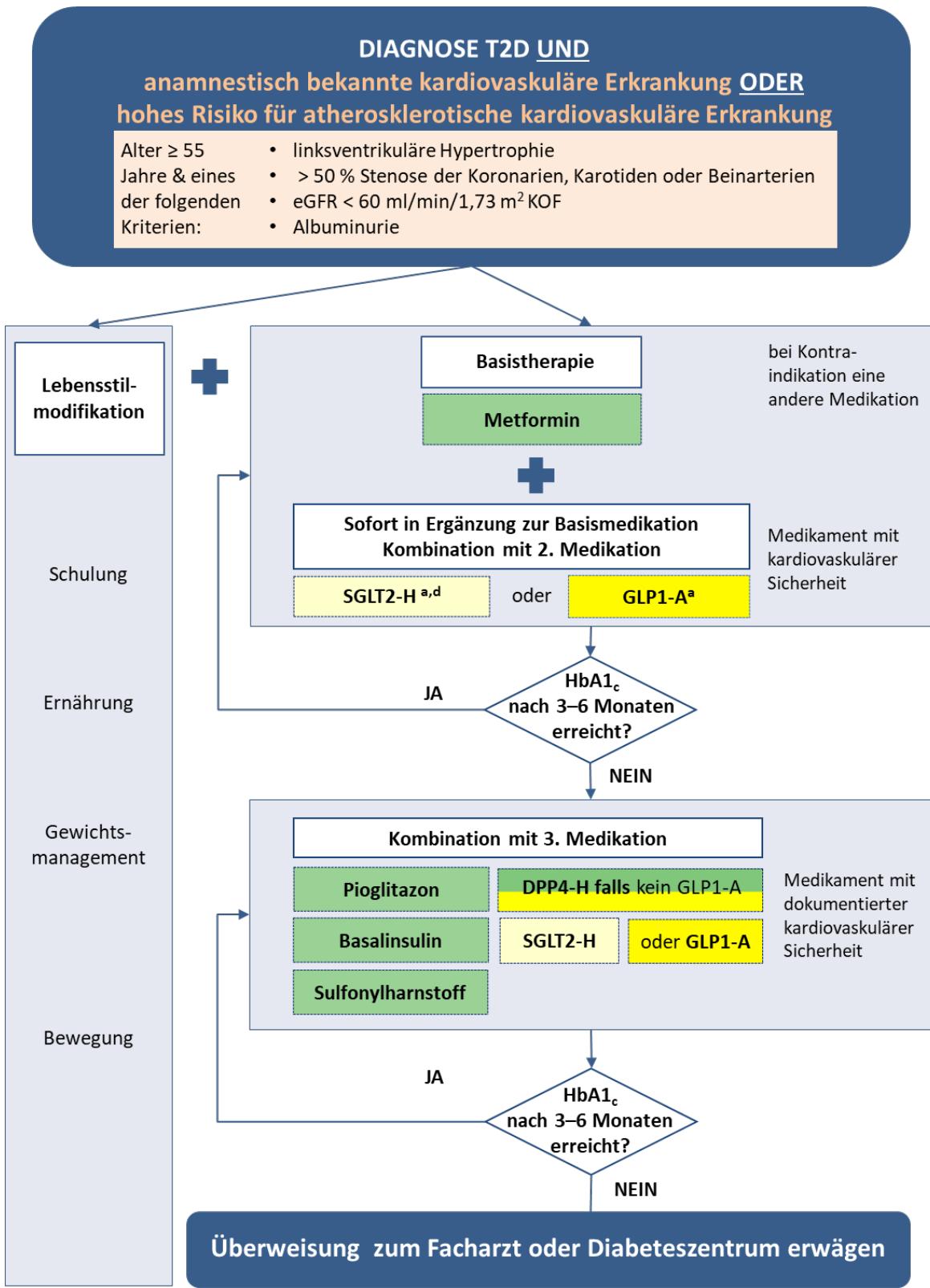
ODER steht bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund so wird gleichzeitig in Ergänzung zur Basistherapie (Metformin) eine Medikation mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit notwendig:¹¹⁷

- SGLT2-Hemmer mit kardiovaskulärem Benefit
(im EKO als Zweitlinientherapie, hellgelbe Box, RE2 erstattet)
- GLP1- Analogon mit kardiovaskulärem Benefit (im EKO allerdings nur als Drittlinientherapie erstattet; wobei Semaglutid bereits einen den aktuellen Leitlinien besser entsprechenden Verschreibungstext aufweist, gelbe Box RE1).

Wenn der HbA1c-Zielwert nach 3–6 Monaten nicht erreicht wird, wird eine Therapieerweiterung mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit notwendig. Zur Verfügung stehen:

- GLP1-Analogon (in der gelben Box im EKO als Drittlinientherapie (RE1))
- SGLT2-Hemmer (in der hellgelben Box im EKO als Zweitlinientherapie (RE2))
- DPP4-Hemmer (in der grünen und gelben Box im EKO) falls kein GLP-1 Analogon
- Basalinsulin (in der grünen Box im EKO)
- Pioglitazon (in der grünen Box im EKO)
- Sulfonylharnstoff (in der grünen Box im EKO)

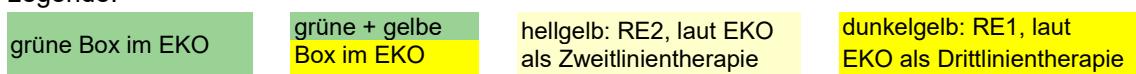
Spätestens dann, wenn der HbA1c-Zielwert nach 3 bis 6 Monaten noch nicht erreicht wird ist eine Überweisung zum Facharzt oder zu einer Diabetesambulanz zu erwägen.



Bei Neudiagnose frühzeitig mit Kombinationstherapie beginnen. Transfer ins Krankenhaus oder zum Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Abbildung 7: Blutzucker-Therapie MIT atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko dafür

Legende:

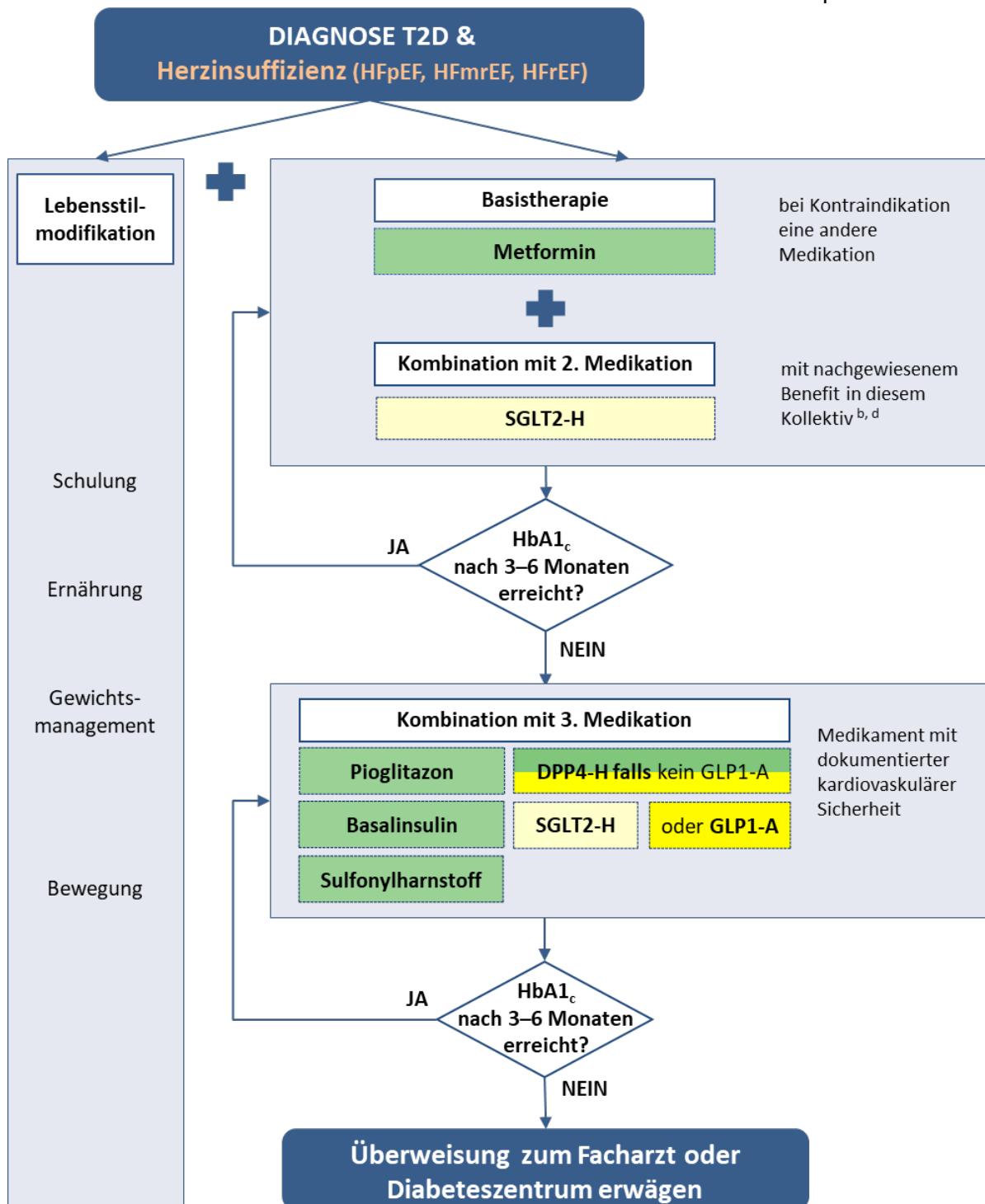


^a entsprechend der Darstellung in Tabelle „Bewertung oraler Antidiabetika und von Insulin“

d laut Zulassung der Medikation

3.3.2.3 Blutzucker-Therapie mit Herzinsuffizienz

Ist eine Herzinsuffizienz bekannt so sind zusätzlich zur Basistherapie (Metformin) SGLT2-Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz als Zweitlinientherapie zu etablieren.



Bei Neudiagnose frühzeitig mit Kombinationstherapie beginnen. Transfer ins Krankenhaus oder zum Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Abbildung 8: Blutzucker-Therapie mit Herzinsuffizienz

Legende:

grüne Box im EKO

grüne + gelbe Box im EKO

hellgelb: RE2, laut EKO als Zweitlinientherapie

dunkelgelb: RE1, laut EKO als Drittlinientherapie

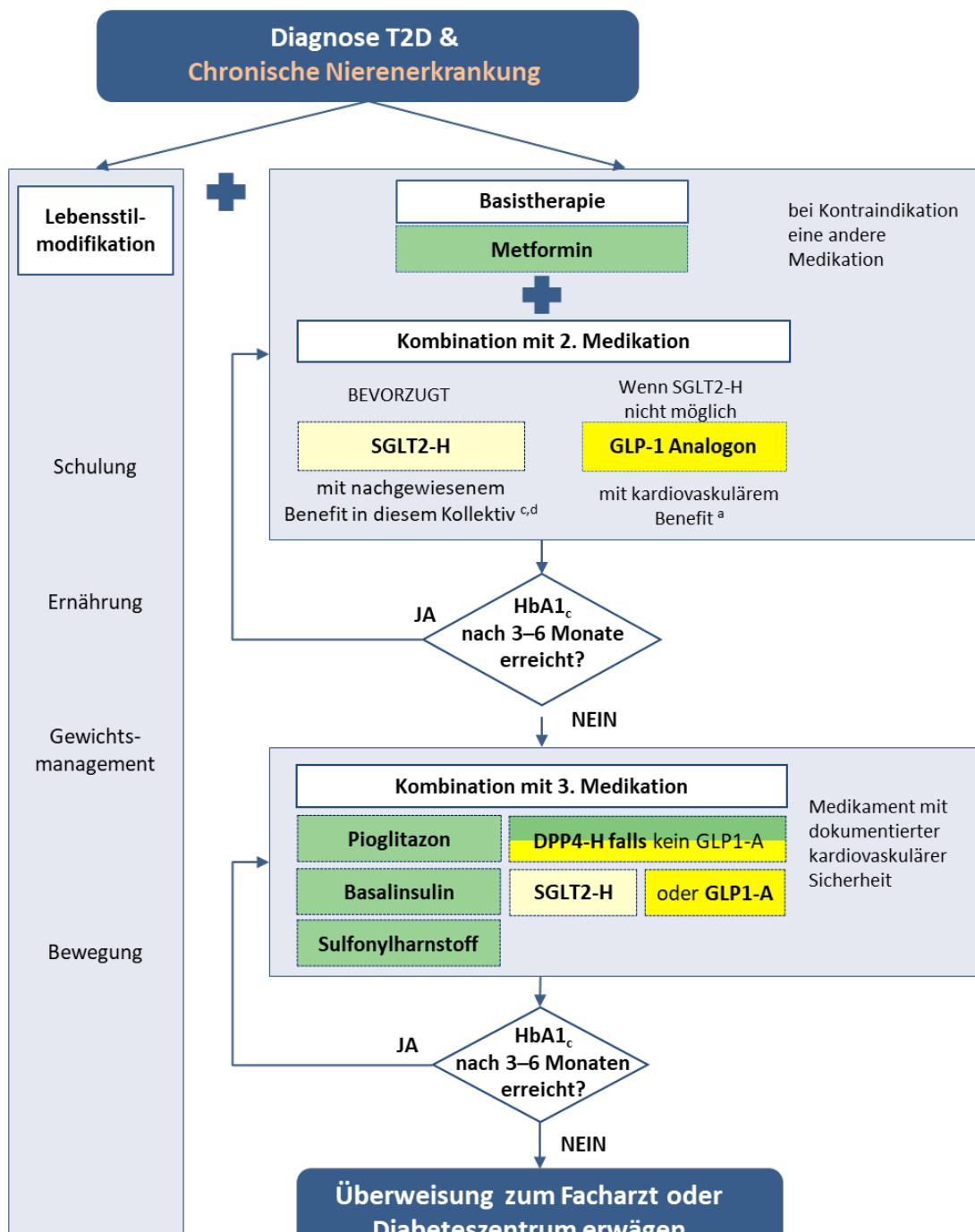
^b entsprechend der Darstellung in Tabelle „Endpunktstudien bei Patienten mit HI“

^d lt. Zulassung der Medikation

3.3.2.4 Blutzuckersenkende Therapie bei einer chronischen Nierenerkrankung

Besteht eine chronische Nierenerkrankung so ist zusätzlich zur Basistherapie (Metformin, WICHTIG: Anpassung der Metformindosisierung) eine Therapieerweiterung notwendig:

- **BEVORZUGT: SGLT2-Hemmer** mit nachgewiesem Benefit in diesem Kollektiv.
- **WENN SGLT2-HEMMER NICHT MÖGLICH SIND: GLP1-A** mit kardiovaskulärem Benefit.



Bei Neudiagnose frühzeitig mit Kombinationstherapie beginnen. Transfer ins Krankenhaus oder zum Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Abbildung 9: Blutzucker-Therapie bei einer chronischen Nierenerkrankung

grün Box im EKO grüne + gelbe Box im EKO hellgelb: RE2, laut EKO als Zweitlinientherapie dunkelgelb: RE1, laut EKO als Drittlinientherapie

^b entsprechend der Darstellung in Tabelle „Endpunktstudien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung;
^d lt. Zulassung der Medikation

3.3.3 Antidiabetika

3.3.3.1 Antidiabetika im Überblick

Klasse	HbA1c-Senkung (%)	Hypo-glykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2 %	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	Kontraindikationen (KI), gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen
SGLT2-Hemmer	0,5–1 %	nein	Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse, positive Daten bei HFpEF, HFmrEF und HFrEF, Gewichtsreduktion	Genitale Infekte, sehr selten Auslöser normoglykämischer Ketoazidosen, Hinweise auf erhöhtes Amputationsrisiko (für Canagliflozin)
GLP1-Rezeptoragonisten	1–2 %	nein	Gewichtsreduktion, Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid	Nausea, subkutane Injektion
GLP-1-GIP-Agonisten	2–2,3 %	nein	Ausgeprägte Gewichtsreduktion	Nausea, subkutane Injektion
Pioglitazon	1–2 %	nein	Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
DPP4-Hemmer	0,5–1 %	nein	Gewichtsneutral	Moderate Wirksamkeit
Sulfonylharnstoffe	1–2 %	ja	Rasche Blutzuckersenkung	Mögliche Gewichtszunahme, Hypoglykämien
Glinide	1–2 %	ja	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle	Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Insulin	2 %	ja	Keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme, Hypoglykämie

Tabelle 8: Bewertung von Antidiabetika inklusive Insulin

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

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

Metformin wirkt primär durch eine Hemmung der Glukoneogenese mit Senkung der (Nüchtern)- Glukoseproduktion, nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität ein. In der Monotherapie wird durch Metformin eine HbA_{1c}-Reduktion von ca. 1,5 % bei einer Senkung des Nüchternblutzuckers um 30–40 mg/dl erreicht. Die Metformintherapie wird mit zweimal 500–850 mg pro Tag begonnen und sollte langsam (1–2 wöchentlich) bis zu 2000 mg um jeweils 500 mg/Woche gesteigert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei dieser schrittweisen Steigerung der Tagesdosis reduziert. Generell ist auch bei übergewichtigen, geriatrischen Patienten eine initiale Therapie mit Metformin zu empfehlen. Der appetithemmende und damit gewichtsreduzierende Effekt von Metformin kann aber gerade beim geriatrischen Patienten aufgrund der Gefahr einer Malnutrition unerwünscht sein. Als Kontraindikationen für die Metformintherapie gelten:

- schwere Einschränkung der Nierenfunktion,
- dekompensierte Lebererkrankungen,
- akute Pankreatitis,
- Alkoholismus,
- Malnutrition,
- eine dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder
- andere hypoxische Situationen.

Metformin darf bei Patienten mit eGFR-Werten zwischen 30–45 ml/min/1,73 m² bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktatazidosen in einer Dosierung von 1000 mg, täglich aufgeteilt auf zwei Dosen, angewandt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte mit Hilfe einer entsprechenden Formel (zum Beispiel CKD-EPI oder MDRD) evaluiert und zumindest alle 3–6 Monate kontrolliert werden. Falls die eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² abfällt, muss Metformin abgesetzt werden.

Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie auch bei Diarrhoe und Exsikkose und der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln soll Metformin ebenso vorübergehend pausiert werden. Da es unter einer Langzeittherapie mit Metformin zu einem Vitamin B12-Mangel kommen kann, wird empfohlen, die Vitamin B12-Spiegel in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

3.3.3.1.2 SGLT2-Inhibitoren (in der hellgelben Box, RE2, im EKO als Zweitlinientherapie)

Der Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2) ist verantwortlich für den größten Teil der Glukose-Resorption im proximalen Tubulus der Niere. Die SGLT2-Inhibitoren bewirken daher eine kontrollierte Glukosurie und damit eine Reduktion der Hyperglykämie. Die Wirkung der SGLT2-Hemmer ist unabhängig von Insulin. Die in Österreich aktuell verfügbaren Substanzen sind **Dapagliflozin**, **Empagliflozin** und **Canagliflozin**.

Prinzipiell können SGLT2-Hemmer in jeder Kombination eingesetzt werden. Neben der Blutzuckersenkung (das HbA_{1c} sinkt um 0,5–1 %) kommt es zu einer Senkung des Blutdruckes (2–4/1–2 mmHg) und zu einer Gewichtsabnahme (-2 bis -3 kg), wobei das LDL-Cholesterin gering ansteigt (etwa 5 %). Aufgrund der glukosurischen Wirkung dieser Medikamentenklasse ergibt sich auch ein diuretischer Effekt. Ein anfänglich erhöhtes Risiko für Amputationen unter einer Therapie mit Canagliflozin wurde in der CREDENCE-Studie nicht bestätigt.

Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin bewirken eine signifikante Reduktion sowohl kardiovaskulärer als auch renaler Endpunkte. Darüber hinaus konnte sowohl für Dapagliflozin als auch für Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (erhaltene HFpEF – oder

reduzierte Linkshärtfunktion HFrEF) eine signifikante Reduktion der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert werden.

Daten aus der DAPA-CKD-Studie (Dapagliflozin), der EMPA-Kidney-Studie als auch aus der CREDENCE-Studie (Canagliflozin) unterstützen die Empfehlung, dass bei chronischer Nierenerkrankung, SGLT-2 Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Nierenerkrankung als Zweitlinientherapie eingesetzt werden sollen. Mittlerweile muss Canagliflozin erst ab einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m², Dapagliflozin ab einer eGFR < 25 ml/min/1,73 m² und Empagliflozin ab einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² abgesetzt werden¹¹⁸. Unter Therapie mit Gliflozinen wurde das Auftreten von euglykämischen Ketoazidosen vereinzelt berichtet¹¹⁹. Folgende, mögliche Risikofaktoren sind bisweilen bekannt:

- Infektionen,
- „Low-Carbohydrate Diet“,
- Reduktion/Absetzen einer laufenden Insulintherapie,
- Absetzen von oralen Insulinsekretagoga,
- Diabetes mellitus Typ 1 und
- Alkoholmissbrauch.

Entsprechend einer Warnung der EMA sollten zur Risikominimierung des Auftretens einer seltenen, aber möglichen Ketoazidose unter den Gliflozinen generell einige Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Bei Verordnung des Medikamentes müssen die Patienten über die Symptome der Ketoazidose (Polyurie, Polydipsie, Lethargie) aufgeklärt werden. Sollte sich eine Ketoazidose bestätigen, müssen die SGLT2-Hemmer sofort abgesetzt und eine stationäre Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Ketoazidose (geringe Insulinsekretionsreserve, Erkrankungen, welche die Nahrungsmittelleinnahme reduzieren, schwere Dehydratation, plötzliche Insulinreduktionen, Operationen oder Alkoholabusus) sollten die Gliflozine vorsichtig eingesetzt werden. Generell sollen Gliflozine bei Operationen und/oder schweren Erkrankungen pausiert werden.

3.3.3.1.3 GLP1-Rezeptor Agonisten (in der gelben Box, RE1, im EKO als Drittlinientherapie)

Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten (**Exenatid, Liraglutid, Semaglutid, Lixisenatid (nicht im EKO), Dulaglutid**) führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, Hemmung der Glucagonfreisetzung und der Magenentleerung sowie Auslösung eines Sättigungsgefühls durch Stimulation des Sättigungszentrums im Gehirn. Sie müssen subkutan in Intervallen von einmal täglich bis einmal wöchentlich je nach Substanz verabreicht werden.

Neben effektiver Blutzuckerreduktion sind die fehlende Hypoglykämieanfälligkeit und eine, in Studien beobachtete, Gewichtsreduktion festzuhalten. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) treten häufiger auf als unter Placebo.

Im Rahmen der LEADER-Studie bewirkte Liraglutid eine signifikante Senkung des präspezifizierten kardiovaskulären Endpunktes, wobei dies maßgeblich auf einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle basiert. Auch Semaglutid konnte in der SUSTAIN-6-Studie eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult) erreichen. In der REWIND-Studie konnte der primäre Endpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-

tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE) mittels Dulaglutid um relative 12 %, signifikant reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79 – 0,99). In der ELIXA-Studie (Lixisenatid) und in der EXCSEL-Studie (Exenatid 1 x wöchentlich) wurde die kardiovaskuläre Sicherheit für diese Substanzen belegt, allerdings konnte kein substanzspezifischer kardiovaskulärer Zusatznutzen gezeigt werden.

3.3.3.1.4 Duale Agonisten GLP1/GIP

In rezent publizierten Studien konnte der Vorteil einer Therapieerweiterung mit dem dualen Wirkstoff Tirzepatide (derzeit schwarze Box im EKO), einer Kombination eines Glucose-dependent insulinotropic Peptides (GIP) mit einem GLP1-RA, gegenüber einer Therapieerweiterung mit Insulin Degludec aufgezeigt werden. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Metformin-Vortherapie fand sich unter Tirzepatide eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes, eine Reduktion des Körpergewichts und ein niedrigeres Hypoglykämierisiko¹²⁰.

1.1.1.1.5 Pioglitazon (in der grünen Box im EKO)

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität als Ligand der nukleären Hormonrezeptorfamilie PPAR-Y, über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität. Die Insulinsensitivität in Leber, Skelettmuskel und im Fettgewebe nimmt zu.

In Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert und der Dosierung reduzieren Glitazone den HbA1c-Wert um bis zu 1,5 %.

Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention. Kontraindikationen für die Glitazontherapie sind Herzinsuffizienz (wegen Flüssigkeitsretention durch erhöhte Natrium-Rückresorption) und Leberfunktionsstörungen. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche beobachtet. In der PROACTIVE-Studie hat Pioglitazon den sekundären Endpunkt (MACE) signifikant gesenkt.

3.3.3.1.5 Gliptine (DPP4-Hemmer, in der grünen und gelben Box im EKO)

Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren (**Sitagliptin**, **Vildagliptin**, **Saxagliptin**, **Linagliptin**, **Alogliptin**) als Abbauhemmer des körpereigenen GLP-1 führen zu einer Glukose-abhängigen Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonfreisetzung. Diese Substanzen zeigen keine Hypoglykämieneigung und sind gewichtsneutral. Aufgrund der relativ geringen Wirkung in der Monotherapie werden sie in Kombination mit Metformin (primär), anderen OADs oder aber in Tripelkombination eingesetzt. In Kombination mit Metformin wird eine substanzeigene HbA1c-Senkung von ca. 0,8 % beobachtet.

Rezente Endpunktstudien belegen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sita-, Saxa-, Lina- und Alogliptin. Es konnte aber kein kardiovaskulärer Zusatznutzen nachgewiesen werden. Im Rahmen der SAVOR-TIMI-53-Studie wurde unter einer Therapie mit Saxagliptin eine signifikant häufigere Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet. Dieses Resultat bestätigte sich jedoch in den Studien für Sita-, Lina- und Alogliptin nicht. In den RCTs fand sich eine numerisch erhöhte Inzidenz für Pankreatitis im Promillebereich, diese erreichte jedoch in den Einzelstudien kein Signifikanzniveau.

3.3.3.1.6 Sulfonylharnstoffe (in der grünen Box im EKO)

Sulfonylharnstoffe (**Gliclazid**, **Glimepirid**, **Gliquidon**) stimulieren die pankreatische Insulinsekretion und resultieren in einer mittleren zu erwartenden HbA_{1c}-Reduktion um bis zu 1,5 %. Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen zählt das erhöhte Hypoglykämierisiko. Gliclazid hat ein niedrigeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den meisten anderen Sulfonylharnstoffen. Eine Gliclazid-basierte große randomisierte Outcome-Studie konnte eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse zeigen (ADVANCE). In den letzten Jahren wurden Sulfonylharnstoffe in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gebracht, welches in Metaanalysen für die angeführten Sulfonylharnstoffe nicht bestätigt werden konnte. Die Resultate der Metaanalysen konnten in der randomisierten, kontrollierten CAROLINA-Studie bestätigt werden, letztlich wurde bei der Verabreichung von Glimepirid kein Signal für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beobachtet.

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

Glinide (**Repaglinid**) führen zu einer gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten kürzer dauernden prandialen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Analog zu den Sulfonylharnstoffen besteht jedoch auch ein Hypoglykämierisiko. Die HbA_{1c}-Reduktion in der Monotherapie beträgt ca. 1,0 %. Diese Präparate sind unmittelbar präprandial einzunehmen. Positive, kardiovaskuläre Endpunktstudien liegen für die Glinide nicht vor.

3.3.3.1.8 Insuline

Nach Ausschöpfung der nicht insulinbasierten, blutzuckersenkenden Therapieprinzipien stellt die Basalinsulintherapie eine einfache und gleichzeitig auch sichere Möglichkeit für den Einstieg in eine Insulintherapie dar. Kann unter dieser Therapie das individuell festgelegte Therapieziel nicht erreicht werden, so sollte je nach Wünschen und Bedürfnissen des Patienten eine Intensivierung der Therapie mithilfe eines zusätzlich verabreichten, prandialen Insulins oder mittels Mischinsulin erfolgen.

3.3.3.1.9 Injektionstherapie (GLP-1-Rezeptor Agonisten und Insulin)

Eine Indikation zur Therapie mit GLP-1-Rezeptor Agonisten oder Insulin besteht, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird. Falls möglich, wird vorrangig eine GLP1-RA Therapie empfohlen.^{121,122}

Die glykämische Kontrolle ist mit GLP1-RA gleich gut, oder sogar besser als mit Insulin, der Blutzucker wird zusätzlich auch postprandial gesenkt, während Basalinsuline nur den Nüchternblutzucker senken. In klinischen Studien wurde unter GLP-1-RA eine Gewichtsabnahme von 1,5-6 kg beobachtet, während unter einer Insulintherapie Gewichtszunahmen von 3-9 kg innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn beobachtet wurden.¹²³

Aufgrund des weitgehend fehlenden Risikos von Hypoglykämien sind unter Therapie mit GLP1-RA kostenintensive Blutzuckermessungen kaum notwendig. Im Gegensatz zur Insulintherapie zeigten zahlreiche Outcome-Studien für GLP1-RA eindrucksvolle Senkungen der kardiovaskulären Komplikationen.¹²⁴

	Insulin	GLP-1-RA
Glykämische Kontrolle	Sehr effektiv	Sehr effektiv bei voller Dosis
Köpergewicht	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme
Hypoglykämierisiko	Ja	NEIN, nur in Kombination mit Insulin u. Insulinsekretagoga
Kardiovaskuläre Vorteile	Neutral	Vorteile bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko
Administration	1–4-mal tägliche Gabe	1-mal täglich und bei einigen Präparaten 1-mal wöchentlich
Monitoring	Glukosekontrolle ist essentiell	Blutzuckerselbstkontrolle vor allem wichtig bei Kombination mit Insulin und Insulinsekretagoga (Hypoglykämierisiko)
Nebenwirkungen	Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind selten	Gastrointestinale Beschwerden, innerhalb der Klassen unterschiedliches Risiko für Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
Sicherheitsrisiken	Hypoglykämierisiko	Cholezystolithiasis assoziierte Ereignisse, aber keine Zunahme des lithogenen Pancreatitisrisikos

Tabelle 9: Vergleich GLP-1-Rezeptor Agonisten und Insulin

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

Aufgrund des progressiven Verlaufes der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus mit zunehmender β -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 (funktionelle Insulintherapie, Insulinpumpentherapie) meist nicht nötig. Indikationen für eine Insulintherapie sind neben einem sekundären Betazellversagen eine hyperglykämische Entgleisung, eine unzureichende glykämische Kontrolle unter antidiabetischer 3-fach Therapie, Kontraindikationen/Unverträglichkeiten von anderen Antidiabetika, perioperatives Setting, schwere Allgemeinerkrankungen oder bestehende (bzw. geplante) Schwangerschaft.

Die initiale Insulinisierung erfolgt meistens mittels abendlichem Basalinsulin (BOT-Therapie). Einzelstudien und Meta-Analysen konnten zeigen, dass die Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika bei Menschen mit T2D zu einer bis zu 40 %igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt.^{125, 126} Zur Reduktion der Insulinresistenz und wegen der günstigen Gewichtseffekte wird ein Beibehalten von Metformin bei jeder Form der Insulintherapie bei T2D empfohlen¹²⁷. Die Kombination eines Insulins mit einem Sulfonylharnstoff ist mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert, die Kombination von Insulin mit Pioglitazon mit einer Neigung zu Flüssigkeitsretention und Ödementwicklung¹²⁸. Günstige Gewichtseffekte wurden in klinischen Studien für die Kombination von Insulin mit

SGLT-2-Inhibitoren und Metformin beschrieben^{129,130}. Im Hinblick auf die vorteilhaften kardiovaskulären und renalen Effekte der SGLT-2-Hemmer sollte diese Substanzklasse auch im Rahmen der Insulintherapie bei T2D fortgeführt werden, sofern keine Kontraindikation besteht. Auch für unterschiedliche DPPIV-Hemmer liegen klinische Studien über die Effektivität und Sicherheit einer Kombination mit Basalinsulin vor¹³¹.

Für einen Großteil der Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle wird dafür ein Beginn mit 10 U/Tag oder 0,1–0,2 U/kg KG/Tag vorgeschlagen. Zur Verfügung stehen hierfür NPH Insuline oder ein generisches glargin U100 zur Ersttherapie. Spätestens beim Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien sollte auf ein langwirksames Insulinanalogon umgestellt werden. Die Titration der Insulindosis kann durch den behandelnden Arzt oder Patienten selbst erfolgen, wobei sich diese nach dem Nüchternblutzucker richtet (für den Großteil der Patienten 100–130 mg/dl ausreichend, optimal < 110 mg/dl)¹³². Bei zufriedenstellendem Nüchternblutzucker, aber HbA1c außerhalb des Zielbereichs wird ergänzend ein kurzwirksames Insulin empfohlen. Für Patienten mit sehr regelmäßigem Essverhalten kann eine Umstellung des Langzeitinsulins auf ein Mischinsulin (grüne Box im EKO) mit kurzwirksamen Insulinanalogen erfolgen (1- bis 3-mal täglich), alternativ kann ein kurzwirksames Insulinanalogon (grüne Box im EKO) zu der Kohlehydrat-haltigen Mahlzeit mit der größten postprandialen Glukoseexkursion ergänzend zum Basalinsulin begonnen werden. Bei Bedarf können weitere Bolusgaben zu anderen Kohlehydrat-haltigen Mahlzeiten ergänzt werden.

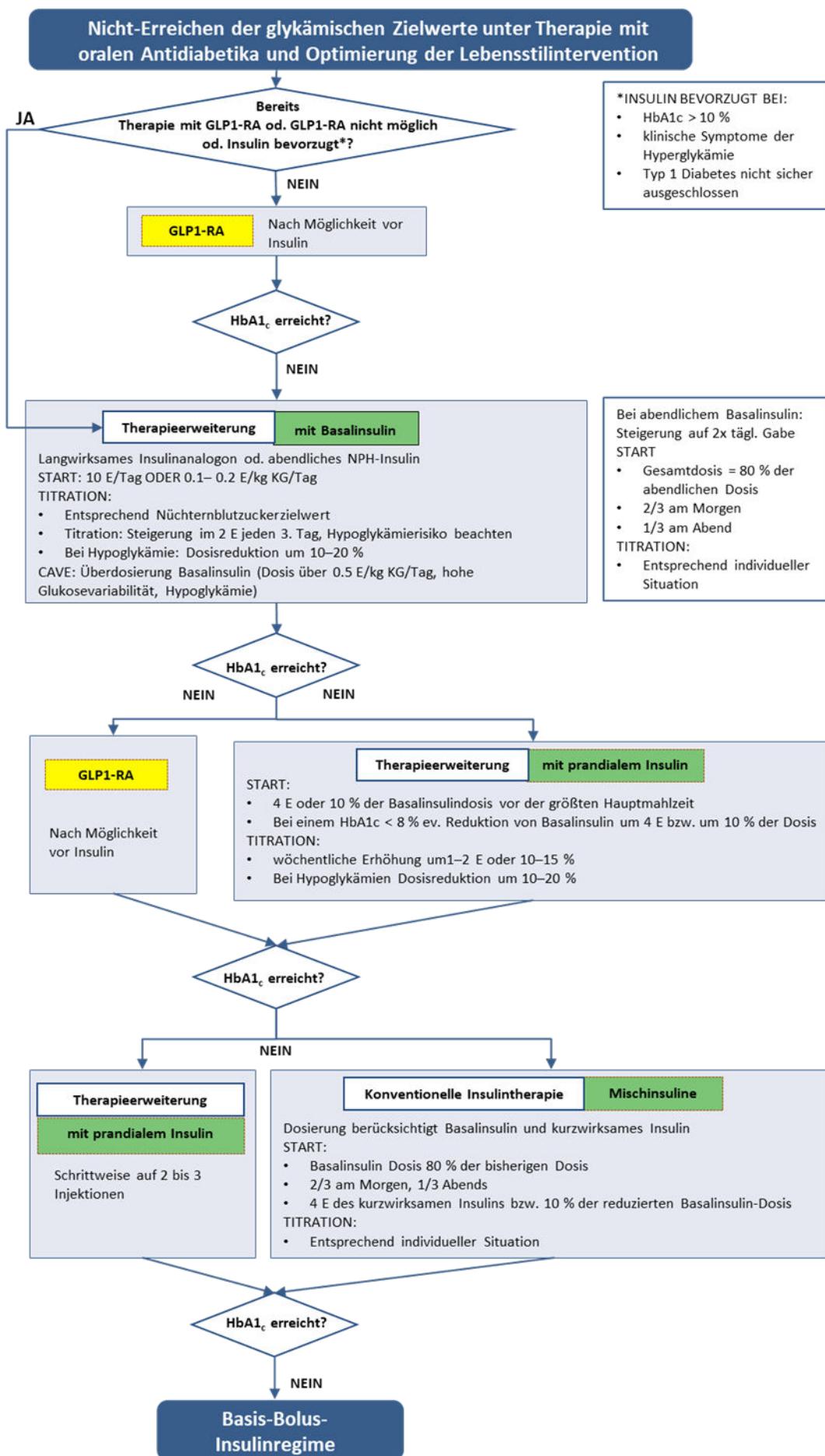


Abbildung 10: Injektionstherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023 (Nach American Diabetes Association; Diabetes Care 2023)

Insuline:

Zur Insulintherapie stehen kurzwirksame und langwirksame Insuline und Insulinanaloga sowie Mischinsuline aus NPH-Insulin mit Normalinsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga zur Verfügung. Die Entwicklung langwirksamer Insulinanaloga hatte zum Ziel, eine gegenüber NPH-Insulin flachere Wirkkurve und längere Wirkdauer zu erzielen. Langwirksame Insulinanaloga zeigten in klinischen Studien gegenüber NPH-Insulin eine Reduktion v.a. nächtlicher Hypoglykämien bei vergleichbarer Effektivität hinsichtlich der Erreichung der Blutzuckerzielwerte^{133,134}. Von Vorteil in der klinischen Praxis und Handhabung ist auch das Vorliegen der langwirksamen Insulinanaloga in Form einer klaren Lösung, während bei Applikation von NPH-Insulin eine vorausgehende Suspension des Insulins durch Schwenken erforderlich ist. Als ultralangwirksame Insulinanaloga gelten Insulin Glargin U 300 und Insulin Degludec¹³⁵. Beide stellen keine neuen molekularen Strukturen dar, sondern beruhen auf chemischen Modifikationen von Insulin Glargin U100 und Insulin Detemir. Die Wirkdauer von Insulin Glargin U300 beträgt über 30 h (Halbwertszeit 18-19h), die Wirkdauer von Insulin Degludec rund 42 h (Halbwertszeit 25 h). Der Steady State wird bei täglicher Gabe bei beiden Insulinen nach rund 4 Tagen erreicht¹³⁶. In klinischen Studien wurde für die ultralangwirksamen Insulinanaloga insgesamt eine gegenüber Insulin Glargin U100 geringere Hypoglykämierate und geringere Variabilität der Blutzuckerschwankungen beschrieben^{137,138,139,140}. Kurzwirksame Insulinanaloga (Aspart, Lispro, Glulisin) und ultrakurzwirksame Insulinanaloga (Ultra Rapid Lispro, ultrakurzwirksames Insulin Aspart) weisen gegenüber Normalinsulin eine verbesserte Nachbildung des physiologischen Insulinpeaks auf^{141,142} und aufgrund des raschen Wirkeintritts kann in der Regel auf einen Spritz-Essabstand verzichtet werden.

3.3.3.2 Substanzgruppen und ihr Boxenstatus

Nachfolgend werden die wichtigsten Substanzgruppen und ihr Boxenstatus angeführt:

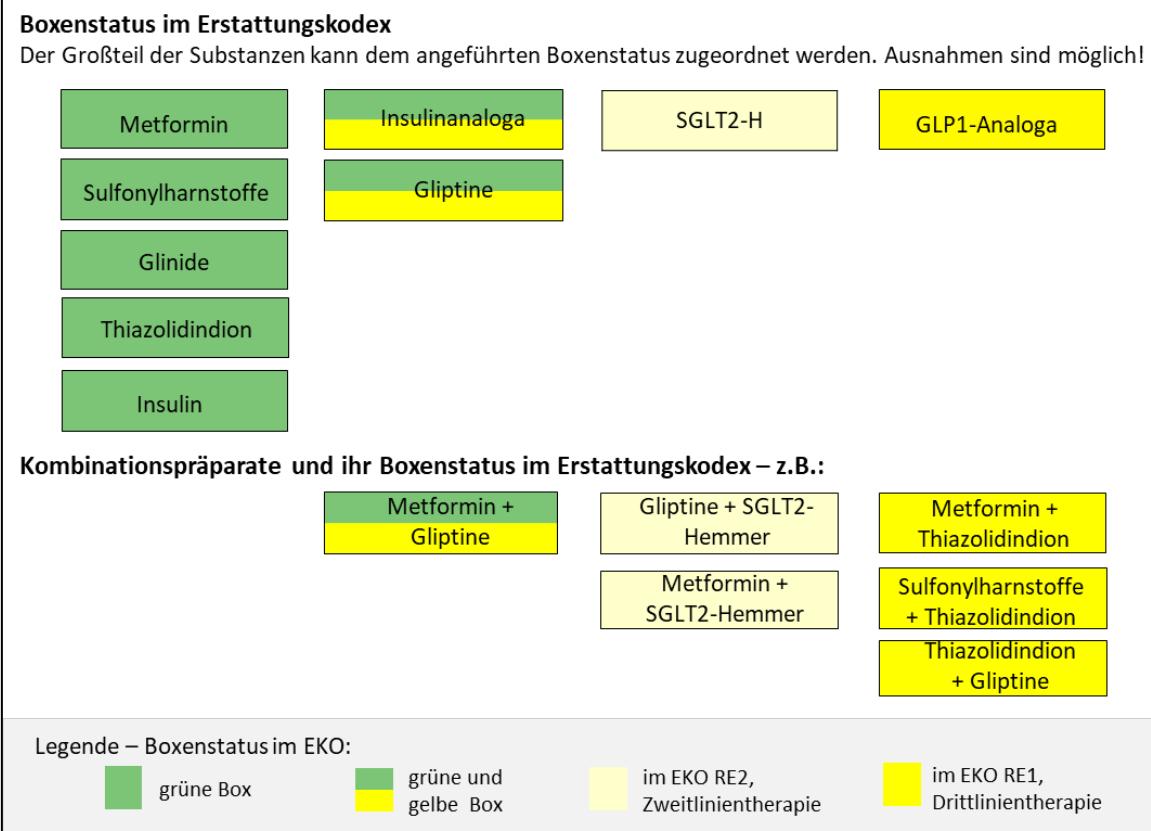


Abbildung 11: Boxenstatus der Substanzgruppen im EKO – blutzuckersenkende Therapie

3.3.4 Evidenzlage

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Auftreten mikro- und makrovaskulärer sowie zellulärer Komplikationen ist absolut gesichert. Die zentrale Evidenz der UKPDS ist, dass eine intensivierte Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen einer konventionellen Therapie mit primär Diät im Hinblick auf Komplikationen überlegen ist, wobei eine Verbesserung des HbA1c um 0,9 % erreicht wurde¹⁴³.

Ein spezifischer Substanzvorteil stellte sich nur für Metformin als Therapie der 1. Wahl bei übergewichtigen Patienten dar¹⁴⁴. In dieser Gruppe wurden Myokardinfarkte sowie Diabetes-assoziierte Mortalität und Gesamtmortalität signifikant gesenkt. Die Follow-up-Untersuchung der UKPDS-Population legt nahe, dass durch intensivierte Therapie langfristig die Gesamtmortalität gesenkt werden kann¹⁴⁵. Ebenso legt diese Untersuchung die Existenz eines „metabolischen Gedächtnisses“ bei frisch manifestierten Patienten mit Typ 2 Diabetes nahe. Ähnliche Resultate wurden auch bei der EASD Konferenz 2022 für die 44 Jahre Follow up Daten gezeigt.

UKPDS¹⁴⁶, ADVANCE¹⁴⁷, ACCORD^{148,149} legen zusammenfassend nahe, dass eine gute Blutzuckerkontrolle durch intensivierte Therapiestrategien, möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung, erreicht und ohne schwere Hypoglykämien und exzessive Gewichtszunahme aufrechterhalten werden sollte. Langzeitbeobachtungen der Studien haben gezeigt, dass eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von ca. 20 % erreicht werden kann¹⁵⁰. In diesen Studien hatten die Patientengruppen mit den tiefsten HbA1c-Werten auch die niedrigste Mortalitätsrate pro Jahr.

3.3.4.1 Evidenztabellen

Studiename, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)	Sekundärer Endpunkt ^a							
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt Mortalität	CV-Mortalität	Myokardinfarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte ^b
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓(3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓(3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓(kardiovaskulärer Tod und HHI)	=	=	=	=	=	↓	↓
VERTIS-CV, Ertugliflozin	= (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, Dulaglutid	↓(3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutid oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	n.b.
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	=
EXAMINE, Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓(komb. Endpunkt) ^c	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt) ^d	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

CVOT cardiovascular outcomes trial, n.b. nicht berichtet

^a Hypothesengenerierend

^b Wie in der Hauptpublikation definiert

^c Jegliche Diabetes-bezogene klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortalität

^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

Tabelle 10: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit T2D

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)	Prim. Endpunkt	Sekundäre Endpunkte				
		Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Hosp. wg Herzinsuffizienz	Renale Endpunkte	
DAPA-HF, Dapagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, ungeplante Hospitalisierung oder ungeplanter, ambulanter Kontakt mit intravenöser Therapie	↓	↓	↓	= ^a	
EMPEROR reduced, Empagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	↓ ^b	
EMPEROR preserved, Empagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓	=	
DELIVER Dapagliflozin	↓ Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung oder ambulanter Kontakt wegen Herzinsuffizienz	=	=	↓		

^a Kombinierter Endpunkt aus: > 50 % Reduktion der eGFR für zumindest 28 Tage, ESKD oder renaler Tod
^b Kombinierter Endpunkt aus: anhaltender Reduktion der eGFR um 40 %, anhaltende eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² bei einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² oder anhaltende < 10 ml/min/1,73 m² bei einer Baseline eGFR < 30 ml/min/1,73 m², chronische Dialyse oder renale Transplantation

Tabelle 11: Endpunktstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)	Sekundäre Endpunkte				
	Prim. renaler Endpunkt	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Kardiovask. Tod oder Hosp. wegen Herzinsuffizienz	
DAPA-CKD, Dapagliflozin	↓ ^a	↓	=		↓
CREDENCE, Canagliflozin	↓ ^b	=	=		↓
EMPA – KIDNEY, Empagliflozin	↓ ^c	=	=		=

^a Kombinierter Endpunkt aus: Abfall der eGFR um zumindest 50 %, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod
^b Kombinierter Endpunkt aus: anhaltende Verdopplung des Serumkreatinins, ESKD, renaler oder kardiovaskulärer Tod
^c Kombinierter Endpunkt aus: Abfall der eGFR < 10 ml pro Minute pro 1,73 m², Abfall der eGFR > 40 % vom Ausgangswert, renaler Tod

Tabelle 12: Endpunktstudien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023

3.3.4.2 Kardiovaskuläre Endpunktstudien

3.3.4.2.1 SGLT2-Hemmer

Die **EMPA-REG Outcome-Studie**¹⁵¹ zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Insult) durch Empagliflozin verglichen mit Placebo (HR 0,86 CI 0,74–0,99, $p = 0,04$). Kardiovaskulärer Tod (HR 0,62 CI 0,49–0,77, $p < 0,001$) und Gesamtmortalität (HR 0,68; CI 0,57–0,82; $p < 0,001$) wurden bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK 75 %, Herzinfarkt 43 %, Schlaganfall 26 %, PAVK 23 %, Herzinsuffizienz 10 %) unter Empagliflozin signifikant im Vergleich zu Placebo gesenkt. Auch die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz sank unter Empagliflozin um ein Drittel (HR 0,65; CI 0,50–0,85; $p = 0,002$), das Auftreten von nicht-tödlichem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris und nicht-tödlichem Schlaganfall wurden hingegen nicht signifikant beeinflusst.

Die substanzspezifische, kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin wurde in der **DECLARE-TIMI 58-Studie** an 17.160 Patienten untersucht, wobei 10.186 Patienten am Beginn der Studie keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Im Rahmen der primären Ergebnisanalyse konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Dapagliflozin bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz registriert (HR 0,83; CI 0,73–0,95; $p = 0,005$). Dieser Effekt war hauptsächlich durch eine Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz getrieben. Bemerkenswert ist, dass dieser Effekt auch in der Gruppe mit multiplen Risikofaktoren ohne vorhergehende kardiovaskuläre Erkrankung nachzuweisen war¹⁵². Dies unterstreicht die Relevanz von Dapagliflozin auch im Sinne eines Primärpräventionssettings.

3.3.4.2.2 GLP1-Analoga

Hinsichtlich der GLP-1 Analoga, liegen für Liraglutid positive Daten aus einer kardiovaskulären Endpunktstudie vor. In der **LEADER-Studie** bewirkte Liraglutid eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und weiterführend eine Reduktion des präspezifizierten Endpunktes (HR 0,87; CI 0,78–0,97; $p = 0,01$ für superiority). Weiters konnte ein präspezifizierter, kombinierter renaler Endpunkt ebenso signifikant reduziert werden. Am Beginn der Studie hatten 81 % der Patienten eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung¹⁵³. Nur bei diesen Patienten konnte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Liraglutid gezeigt werden.

Die **REWIND-Studie** (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes-Studie), untersuchte den GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid.¹⁵⁴ Diese Studie rekrutierte PatientInnen 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. Interessant ist auch das Faktum, dass in der REWIND-Studie mit 9,5 % (< 81 mmol/mol) zwar eine obere HbA1c Einschlussgrenze gesetzt wurde, jedoch keine untere. Das mediane HbA1c der Gesamtstudienpopulation lag bei Studienbeginn bei 7,2 % (IQR 6,6–8,1 %).

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 relative 12 % reduziert werden (HR 0,88, 95 %-Konfidenzintervall 0,79–0,99). Es zeigte sich kein Unterschied in der Effektgröße 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-HbA_{1c} in der Studie¹⁵⁵.

Für Semaglutid bestätigt die **SUSTAIN-6-Studie** ebenfalls positive kardiovaskuläre Effekte. Der primäre Endpunkt trat in der Semaglutid-Gruppe signifikant geringer auf (HR 0,74; CI 0,58–0,95 p < 0,001 für Non-Inferiority), wobei nicht tödliche Schlaganfälle in der Semaglutidgruppe signifikant reduziert wurden (HR 0,61; CI 0,38–0,99; p = 0,04). Entgegen den positiven kardiovaskulären Effekten kam es unter Semaglutid zu gehäuften Manifestationen der diabetischen Retinopathie (Glaskörperblutung, Erblindung, intravitreale Injektionen oder Photokoagulation) (HR 1,76; CI 1,11–2,78, p = 0,02)¹⁵⁶.

Das Risiko für Augenkomplikationen wird durch die sehr rasche Blutzuckersenkung mit dieser Substanz erklärt und trat vor allem bei Menschen mit hohen Hba1c-Ausgangswerten auf.

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)).¹⁵⁷

3.3.4.2.3 Pioglitazon

Die Datenlage für Pioglitazon ist hinsichtlich einer möglichen kardiovaskulären Prävention ebenso positiv. Für Pioglitazon existiert mit **PROACTIVE** eine positive Endpunktstudie¹⁵⁸, die hinsichtlich des sekundären Endpunktes schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt und besonders für die Subgruppen der Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt¹⁵⁹ oder Schlaganfall¹⁶⁰ deutliche Vorteile zeigt. Dieser sekundäre Endpunkt war gleich wie der primäre Endpunkt in den rezenten Cardiovascular Outcome Trials. Der primäre Endpunkt der PROACTIVE-Studie, der auch weniger harte kardiovaskuläre Ereignisse wie Amputationen einschloss, wurde nicht signifikant reduziert. Eine Metaanalyse für Pioglitazon unterstützt die möglichen kardiovaskulär präventiven Eigenschaften¹⁶¹. In der **IRIS-Studie**, welche bei Patienten mit rezentem Insult und Insulinresistenz allerdings ohne manifestem Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wurde, bewirkte eine Therapie mit Pioglitazon eine signifikante Reduktion des Auftretens von erneuten ischämischen Insulten und Myokardinfarkt (HR 0,76; CI 0,62–0,93; p = 0,007)¹⁶².

3.3.4.2.4 Basalinsulinanaloga

Unter einer Basalinsulintherapie mit Glargin konnte in der **ORIGIN-Studie** bei rezent an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt werden. Interessanterweise waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Hypoglykämierate und die Gewichtszunahme zwar signifikant erhöht, aber nur gering ausgeprägt¹⁶³. Für Glargin und Insulin Degludec konnte die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt werden¹⁶⁴.

3.3.4.3 Herzinsuffizienz

Sowohl **Empagliflozin**, **Canagliflozin** als auch **Dapagliflozin** haben in den jeweiligen Endpunktstudien deutliche Reduktionen im sekundären Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz gezeigt. In der rezent publizierten **DAPA-HF-Studie** wurden Personen mit vorbestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfffraktion eingeschlossen (ejection fraction < 40 % und Symptome entsprechend New York Heart Association (NYHA) Klasse II – IV und erhöhte N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Spiegel).¹⁶⁵ Ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 war kein verpflichtendes Einschlusskriterium. In der Dapagliflozintherapierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz – dies war entweder eine Hospitalisierung oder dringliche Visite mit intravenösen 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 nicht¹⁶⁶.

Mittlerweile liegen neben der **DAPA-HF-Studie** auch die Resultate der **EMPEROR-Reduced-Studie**, welche mit **Empagliflozin** durchgeführt wurde vor¹⁶⁷. Insgesamt wurden 3730 Patienten die an einer manifesten Herzinsuffizienz NYHA II-IV erkrankt waren und eine linksventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 40 % hatten untersucht. Im Rahmen dieser, randomisiert kontrollierten Studie wurde Empagliflozin 10 mg mit Placebo zusätzlich zur etablierten, leitliniengerechten Therapie untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 16 Monaten, die Prävalenz des Diabetes mellitus lag bei 49,8 %. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte der primäre Endpunkt (Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) durch die Gabe von Empagliflozin signifikant gesenkt werden (HR 0,75; 95 % CI: 0,65–0,86; p < 0,001)¹⁶⁸. Entgegen den Resultaten von DAPA-HF konnte in der EMPEROR-Studie keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes alleine dokumentiert werden. Im direkten Vergleich lag die Ereignisrate für den primären Endpunkt in der EMPEROR-Studie höher als in DAPA-HF, was sich letztlich auch durch die Tatsache erklären lässt, dass die Patienten in der EMPEROR-Studie durchwegs fortgeschrittenere Stadien der Herzinsuffizienz aufwiesen.

Die Emperor-Preserved-Studie untersuchte 5988 Patienten, deren linksventrikuläre Auswurfffraktion > 40 % war und stellt die erste Studie eines Gliflozins in diesem Kollektiv dar. Letztlich bewirkte Empagliflozin eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz) um 21 % (HR 0,79, 95 % CI 0,69 – 0,90)¹⁶⁹.

Beinahe analog zur Emperor-Preserved-Studie zeigte sich für Dapagliflozin in der DELIVER-Studie ebenfalls ein positiver Effekt bei Patienten mit einer LVEF > 40 %. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2,3 Jahren konnte der primäre Endpunkt (Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) signifikant reduziert werden (HR 0,82 CI 0,73 – 0,92; p < 0,001)¹⁷⁰.

Diese Daten ergänzen und verstärken die Empfehlung, dass bei vorbestehender Herzinsuffizienz ein SGLT2 – Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz, unabhängig vom HbA1c eingesetzt werden sollte.

3.3.4.4 Diabetische Nierenkrankung

Die “Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (**CREDENCE**)” Studie war die erste renale Studie eines SGLT2-Hemmung, der den primären, kombinierten Endpunkt von Dialysepflichtigkeit, eGFR < 15 ml/min/1,73 m², Verdopplung des Serumkreatinins, renaler oder kardiovaskulärer Tod untersuchte.¹⁷¹ Es

wurden Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung auf maximal tolerierter Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers mit einer Harn Albumin/Kreatinin-Ratio von 300-5000 mg/g und einer eGFR von 30- < 90 ml/min/1,73 m² untersucht. Canagliflozin reduzierte im Vergleich zu Placebo den primären Endpunkt um 30 % (HR 0,70 (0,59 – 0,82))¹⁷².

In der **DAPA-CKD-Studie** wurden 4304 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR 25-75ml/min/1,73m² und einer Albumin-Kreatinin-Ratio von 200 – 5000 mg/g) untersucht. Die Prävalenz des Diabetes lag bei 67,5 %. Die Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren aufgrund der positiven Effekte von Dapagliflozin gestoppt. Die Gabe von Dapagliflozin konnte den primären Endpunkt (Abnahme der eGFR um mindestens 50 %, terminale chronische Nierenerkrankung oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären oder renalen Ursache signifikant reduzieren (HR 0,61; 95 % CI: 0,51–0,72; p < 0,001). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die positiven Effekte von Dapagliflozin hinsichtlich der gewählten Endpunkte¹⁷³.

Die **EMPA-Kidney-Studie** untersuchte 6609 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² und einer Albumin-Kreatinin-Ratio von mindestens 200 mg/g). Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wurde der Endpunkt (Progression der chronischen Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod) signifikant gesenkt (HR 0,72; 95 % CI: 0,6-0,82: p < 0,01).

Diese Daten unterstützen die Empfehlung, dass bei chronischer Nierenerkrankung, SGLT-2 Hemmer mit Evidenz für Reduktion der Progression der chronischen Nierenerkrankung als Zweitlinientherapie unabhängig von der aktuellen Blutzucksituation eingesetzt werden sollen.

3.4 BLUTDRUCKSENKENDE THERAPIE

3.4.1 Flow-Chart: Blutdrucksenkende Therapie

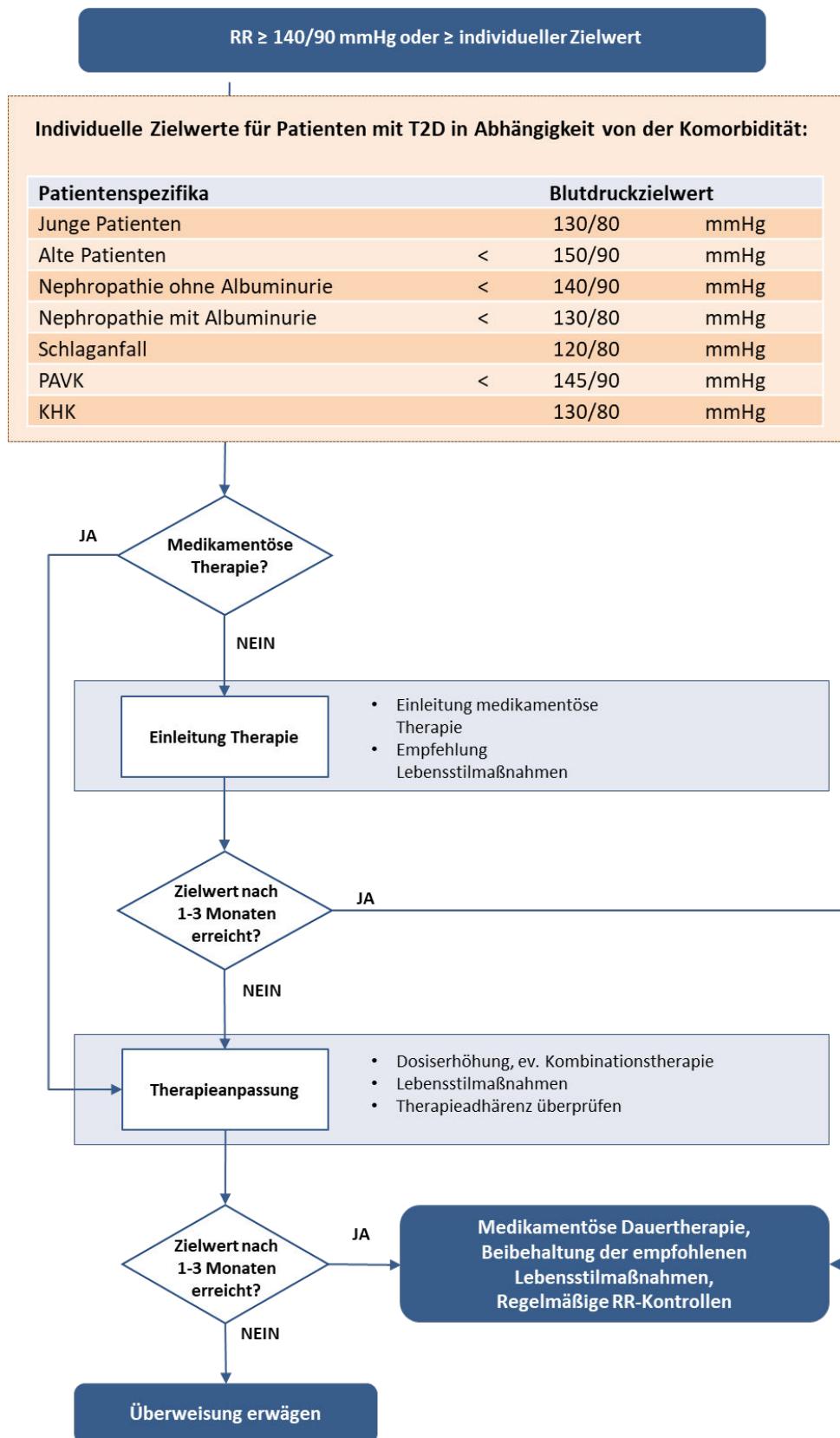


Abbildung 12: Blutdrucksenkende Therapie

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.¹⁷⁴

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 13: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte¹⁷⁴

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:¹⁷⁴

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.^{175,176} Hinsichtlich der makrovaskulären Morbidität und Mortalität war in mehreren kontrollierten und randomisierten Studien der absolute Nutzen einer Blutdrucksenkung dem Nutzen der Blutzuckersenkung überlegen.^{176,177}

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:¹⁹

Patientenspezifika	Blutdruckzielwert	Kommentar
Junge Patienten	130/80 mmHg	Benefit vor kurzem gezeigt
Alte Patienten	< 150/90 mmHg	Zielwert hängt von den Komorbiditäten und ihrer Komplexität ab.
Diabetische Nierenerkrankung ohne Albuminurie	< 140/90 mmHg	
Diabetische Nierenerkrankung 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.

Tabelle 14: 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.¹⁷⁸ 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.

Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie wird folgender Algorithmus empfohlen:

1. Initiierung von Lifestyle-Modifikationen und
2. Beginn einer pharmakologischen blutdrucksenkenden Therapie in erster Linie mit einem ACE-Hemmer¹⁷⁹ oder AT2-Blocker¹⁷⁹, Kalziumkanal Blocker oder Thiazid-Diuretikum bzw. einer Kombination von Medikamenten dieser Substanzklassen. Etwaige Komorbiditäten sind zu berücksichtigen (z. B. ß-Blocker bei koronarer Herzkrankheit).
3. Monatliche Kontrollen hinsichtlich des Erreichens des Therapieziels

4. Bei Nichterreichen des Therapieziels Intensivierung der blutdrucksenkenden Therapie durch Dosiserhöhung bzw. Kombinationstherapie¹⁸⁰ (primär Kombination der first-line blutdrucksenkenden Substanzen, dann bei Notwendigkeit andere Substanzen, bzw. je nach Komorbidität)
5. 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 Trocha¹⁸¹ 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

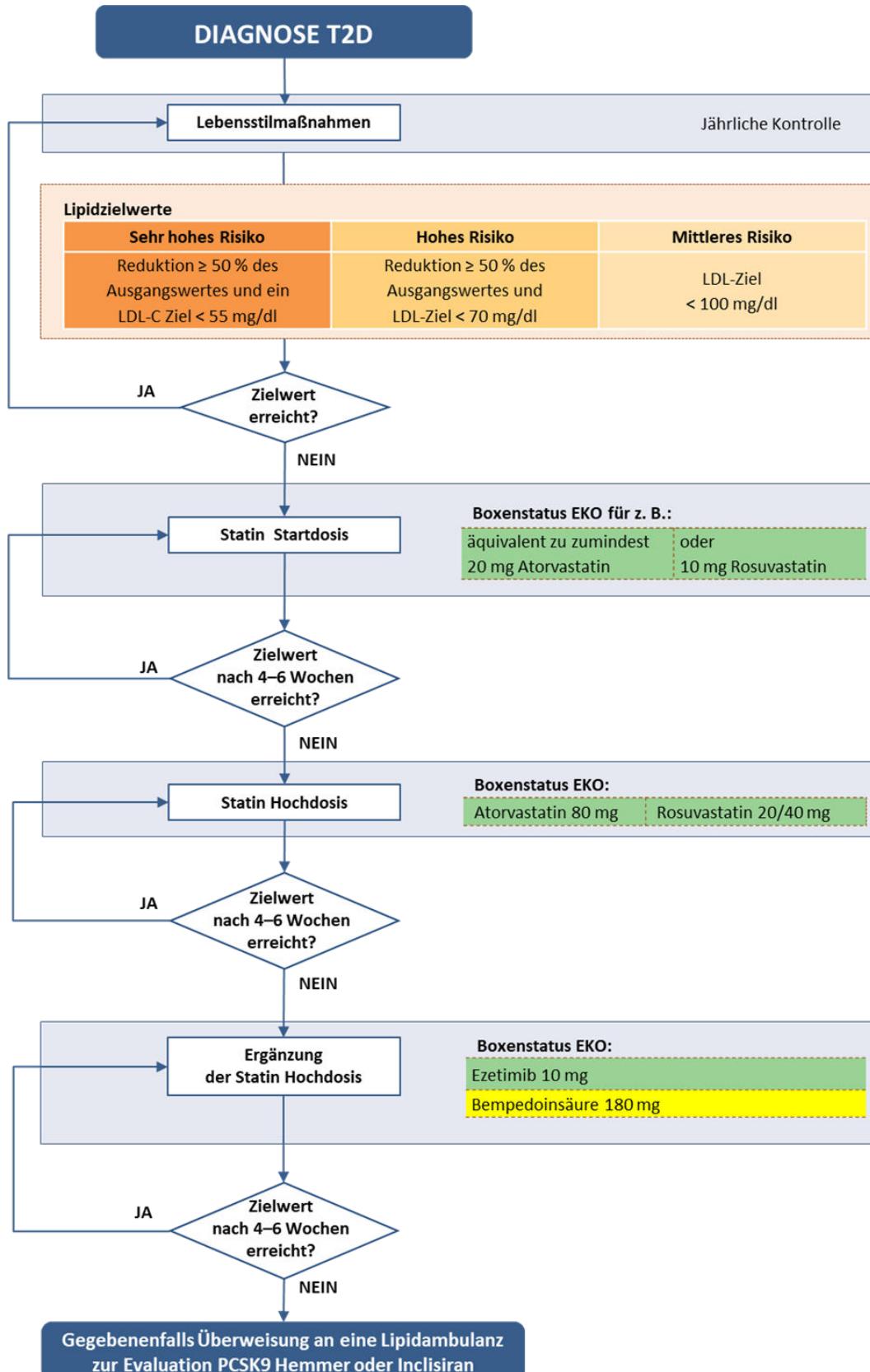


Abbildung 13: Lipidsenkende Therapie

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.¹⁸²

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. Nur junge Patienten < 50 Jahren mit Typ-2 Diabetes und einer Diabetesdauer < 10 Jahren und ohne weitere Risikofaktoren werden der Kategorie „**Mittleres Risiko**“ zugeordnet. Dies gilt unabhängig vom Typ des Diabetes.¹⁸²

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 15)¹⁸³.

Kategorie	Risikoevaluation	LDL-C-Ziel
Sehr hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 50\%$ des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel < 55 mg/dl
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥ 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor 	LDL-C Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel < 70 mg/dl
Mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • 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 15: 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)

Lipidstatus:¹⁸²

Folgende Parameter sind Bestandteil einer kompletten Lipiddiagnostik und sollten unbedingt erhoben werden:

- Gesamtcholesterin
- Triglyceride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Nicht-HDL Cholesterin (sollte bei Triglyzeriden > 200 als Therapieziel verwendet werden)
- Lp(a) einmalig zu bestimmen
- Die Bestimmung von Apo B

Indikation zur medikamentösen Therapie:¹⁸² Grundsätzlich qualifizieren sich auf Basis der zu erreichenden Zielwerte die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes sowie jene Patienten mit Typ 1 Diabetes 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:¹⁸²

Unter medikamentöser Lipid-senkender Therapie sollen Lipidwerte wie in Tabelle 15 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:¹⁸²

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 zumindest 20 mg Atorvastatin oder 10 mg Rosuvastatin) begonnen werden. Eine Statintherapie sollte nach o.a. Zielwerten bzw. bis zur höchsten tolerierten Dosis gesteigert werden.

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

- Ezetimib: senkt LDL-C ca. weitere 15 %
- Bempedoinsäure 180 mg: senkt LDL-C ca. 20 %
- PCSK9-Inhibitoren: Alirocumab 150 mg oder Evolocumab 140 mg jede zweite Woche s.c. senken LDL-C > 50 %. **Erstverordnung laut EKO nur bei Vorliegen definierter Kriterien durch ein spezialisiertes endokrinologisches, kardiologisches oder neurologisches Zentrum.** (Zentrenliste abrufbar unter www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_stoffwechsel).
- Inclisiran 284 mg: alle 6 Monate, LDL-C ca. 50 % reduziert

Erstverordnung laut EKO nur bei Vorliegen definierter Kriterien durch ein spezialisiertes endokrinologisches, kardiologisches oder neurologisches Zentrum. (Zentrenliste abrufbar unter www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_stoffwechsel).

Die Überweisung an eine Lipidambulanz wird empfohlen, wenn die Lipidzielwerte (Tabelle 15) unter maximal verträglicher Statin/Ezetimib Therapie nicht erreicht werden.

Monitoring und Sicherheitslabor:¹⁸²

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 Lipidsenkende Therapie und deren Evidenzlage¹⁸³

Die Möglichkeiten, über Lebensstilmaßnahmen (Diät, vermehrte körperliche Aktivität) das LDL-C günstig zu beeinflussen, sind limitiert.¹⁸⁴ Als initiale lipidsenkende Therapie werden in den meisten Fällen Statine empfohlen;^{184,185,186} in Studien war damit eine LDL-C-Absenkung um 21–55 % des Ausgangswerts erzielbar.^{185,186,187} Für Ezetimib wird eine LDL-C-Reduktion um ca. 15 % angegeben.^{185,186,187} Durch zusätzliche Verabreichung eines PCSK9-Hemmern kann über die Statintherapie hinaus – unabhängig von der Intensität der Vortherapie – eine LDL-C-Absenkung um 50–70 % erreicht werden.^{185,186} 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.^{188,189,190,191,192}

3.5.3.2 Substanzen und deren Evidenzlage¹⁸²

Basis der Therapieempfehlungen sind die Leitlinien der ESC^{193,194}, des AACE/ACE¹⁹⁵ sowie mehrere Metaanalysen der verfügbaren Statinstudien^{196,197,198}, wobei eine davon sich spezifisch auf Patienten mit Diabetes mellitus bezieht¹⁹⁷.

Diese Metaanalysen belegen auch den klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL Senkung und der Reduktion des vaskulären Risikos.

Ezetimib:

Die Evidenz zur Kombination von Ezetimib mit einem Statin stammt aus der IMPROVE-IT Studie¹⁹⁹. 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)²⁰⁰ 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)²⁰¹, 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 Menschen mit Diabetes untersucht wurde²⁰², sowie aus (post-hoc) Analysen der FIELD Studie²⁰³ und der ACCORD Studie²⁰⁴. 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 THROMBOZYTENAGGREGATIONS-HEMMUNG

Akute atherothrombotische Komplikationen tragen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Menschen mit Diabetes bei. Eine medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation reduziert kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowie mit hohem kardiovaskulärem Risiko.²⁰⁵

Als Basis der Therapieindikationen dienen die ESC/EASD Leitlinien zu Diabetes und Prädiabetes aus dem Jahr 2019²⁰⁶:

- **Sehr hohes Risiko**

- Diabetes mit kardiovaskulärer Erkrankung
- Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie)
- Diabetes mit ≥ 3 weiteren Risikofaktoren: Alter (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Adipositas
- Typ 1 Diabetes mit früher Manifestation und ≥ 20 Jahren Krankheitsdauer.

- **Hohes Risiko**

- Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥ 10 Jahren oder zumindest einem weiteren Risikofaktor.

- **Mittleres Risiko**

- Junge Patienten (Typ 1 Diabetes < 35 Jahre, Typ 2 Diabetes < 50 Jahre) mit Diabetes-Dauer < 10 Jahren ohne weiteren Risikofaktor.

Eine klare Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung besteht bei Personen mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Diese Personen sollten Acetylsalicylsäure 75-100 mg tgl. oder Clopidogrel 75 mg täglich erhalten.²⁰⁷

Für Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko ohne kardiovaskuläre Erkrankung kann eine Thrombozytenaggregationshemmung unter Berücksichtigung der individuellen Situation sowie von Kontraindikationen erwogen werden.²⁰⁸

Für Patienten mit mittlerem Risiko ist eine Thrombozytenaggregationshemmung nicht empfohlen.²⁰⁹

Grundsätzlich muss dem möglichen Nutzen der Thrombozytenaggregationshemmung die Rate an Blutungskomplikationen gegenübergestellt werden. Diese liegen für den hämorrhagischen Insult bei 1/10.000 Patientenjahren und für gastrointestinale Blutungen bei 5/1000 Patientenjahren.²¹⁰

Es besteht eine starke Altersabhängigkeit für das Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure.²¹¹ In Anlehnung an den Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie ist bei folgenden Risikogruppen unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern der Einsatz einer antaziden Therapie indiziert:²¹²

- Alter > 65 Jahre
- Gastrointestinale Ulkusanamnese
- Begleittherapie mit NSAR, Cortison, Antikoagulanzen, anderen Thrombozytenaggregationshemmern.

3.7 DIABETESSPEZIFISCHE BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN

3.7.1 Diabetische Neuropathie und diabetisches Fußsyndrom

Bis zu 50 % aller Menschen mit Diabetes berichten bei gezieltem Nachfragen über typische Symptome einer diabetischen Polyneuropathie.^{213,214,215,216}

Die diabetische Neuropathie korreliert mit dem Lebensalter der Patienten, der Diabetesdauer, der glykämischen Kontrolle, dem Tabakkonsum, sowie dem Auftreten weiterer mikroangiopathischer Spätkomplikationen^{217,218,219}

Das diabetische Fußsyndrom gehört zu den schwerwiegendsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus und ist die Hauptursache für nichttraumatische Amputationen. Definiert ist das diabetische Fußsyndrom als Ulzeration, Infektion oder Gewebsdestruktion an der unteren Extremität bei Menschen mit Diabetes mellitus. Ursächlich beteiligt sind die periphere sensible und autonome Polyneuropathie (PNP) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). 19–34 % aller Menschen mit Diabetes entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung ein Ulkus.

3.7.1.1 Risikostratifizierung für ein Ulkus am Fuß bei Menschen mit Diabetes

Kat.	Ulkusrisiko	Charakteristik	Screening
0	Sehr niedrig	Keine fehlende protektive Wahrnehmung	1-mal jährlich
1	Niedrig	Fehlende protektive Wahrnehmung oder Periphere Durchblutungsstörung	Alle 6–12 Monate
2	Moderat	Fehlende protektive Wahrnehmung und periphere Durchblutungsstörung oder Fehlende protektive Wahrnehmung und Fußdeformation oder Periphere Durchblutungsstörung und Fußdeformation	Alle 3–6 Monate
3	Hoch	Fehlende protektive Wahrnehmung oder periphere Durchblutungsstörung und ein oder mehrere folgende Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Früherer Fußulkus • Amputation unterer Extremität (klein oder groß) • Terminale chronische Nierenerkrankung 	Alle 1–3 Monate

Tabelle 16: Risikostratifizierung für ein Ulkus am Fuß bei Menschen mit Diabetes
Quelle: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023)

3.7.1.2 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.²²⁰

Risikofaktoren, die aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung festgestellt werden können:²²¹

- Frühere(s) Ulkus/Ampulation
- 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.^{222,223} 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.²²⁴

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 17: Altersabhängige Grenzen normalen Vibrationsempfindens zur Diagnose einer PNP²²⁵

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 Schwienlen, 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 14: Prüfung der Druckwahrnehmung mit dem Semmes-Weinstein-Monofilament²²¹

Palpatorische Untersuchung der Fußpulse

Die klinische Untersuchung inkludiert die Palpation der Pulse des Fußes (A. dorsalis pedis und A. tibialis 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.²²⁶ 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.²²¹

Bei der Kontrolle des Schuhwerks sollten folgende Fragen gestellt werden:²²⁷

- 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.²²⁸

3.7.1.3 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.²²⁹

3.7.1.4 Osteoarthropathie (Charcotfuß)

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

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

3.7.1.5 Evaluierung von Fußulzerationen

Das diabetische Fußsyndrom sollte standardisiert evaluiert werden, um eine optimale Therapie zu ermöglichen. Es gibt verschiedene Scores um Ulzerationen bei Menschen mit Diabetes zu klassifizieren. Von der IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) wird der SINDBAD score empfohlen, da er einfach anzuwenden ist.

In einer multizentrischen Studie zeigte sich eine deutliche Verlängerung in der Zeit bis zur Abheilung bei einem SINDBAD-Score von 2-3. Bei einem Score von 3 und mehr ist eine Abheilung oft unwahrscheinlich.²³⁰

Kategorie	Definition	Punkte
Ulkuslokalisation	Vorfuß	0
	Mittelfuß oder Rückfuß	1
Ischämie	Zumindest ein Puls tastbar	0
	Klinischer Hinweis auf Durchblutungsstörung	1
Neuropathie	Keine Neuropathie	0
	Neuropathie	1
Infektion	Keine Infektion	0
	Infektion	1
Ulkusgröße	Ulkus kleiner 1 cm ²	0
	Ulkus größer 1cm ²	1
Ulkustiefe	Oberflächliches Ulkus	0
	Ulkus mit Sehne oder Muskelbeteiligung oder tiefer	1
Maximale Punktzahl		6

Tabelle 18: SINBAD Klassifikation

Quelle: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023)

3.7.1.6 Therapie

Aufgrund seiner Komplexität benötigt das diabetische Fußsyndrom immer einen multiprofessionellen Behandlungsansatz. Die Definition eines auf den Patienten individuell zugeschnittenen Therapieziels abhängig von Begleiterkrankungen und Lebenserwartung ist essentiell. Neben der Abheilung einer Ulzeration kann auch die Erhaltung der Mobilität bzw. eine Amputations-und Infektionsvermeidung im Vordergrund stehen.

Druckentlastung

Grundvoraussetzung für die Heilung von Fußwunden bei Patienten mit Diabetes ist die vollständige und andauernde Druckentlastung. Ist das Therapieziel die Abheilung der Läsion, ist dies die wichtigste und zugleich am schwersten umsetzbare therapeutische Maßnahme. Es gilt der Leitsatz: „Hit hard and Early“. Der Goldstandard bei der Entlastung ist ein Vollkontaktgips. Seine Überlegenheit wurde in mehreren randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen. Dieser garantiert eine Druckentlastung 24 h am Tag. Alternativ kann eine abnehmbare Vakuum-Schiene in Betracht gezogen werden. In der Step down Therapie folgen als Empfehlung anpassbare Verbandsschuhe. Jegliche Form von Vorfuß-Entlastungsschuhen sind aufgrund der Sturzgefahr obsolet.

PAVK

Zentrales Ziel ist die Revaskularisierung

Lokaltherapie

Die feuchte Wundbehandlung gehört zu den Standards bei der Behandlung von Ulzerationen. Die Datenlage zu Vorteilen einzelner Verbandsstoffe ist sehr dünn.

Primär gilt, dass die Verbandsauswahl je nach Wundstadium und Exsudation erfolgt. Trockene Nekrosen sollten trocken gehalten werden. 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.²²¹

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.

Infektion

Milde und moderate Infektionen werden in der Regel 2 Wochen und eine schwere Infektion 3 Wochen antibiotisch je nach vorhandener Resistenzlage therapiert. Wenn möglich sollte immer ein Keimnachweis angestrebt werden. Bei einer milden Infektion sollte eine empirische Therapie mit Substanzen gegen *Staphylokokkus aureus* und *Streptokokken* begonnen

werden. Bei moderaten bis schweren Infektionen muss sowohl das grampositive, als auch das gramnegative Spektrum an möglichen Keimen abgedeckt werden. Gegebenenfalls muss auch eine chirurgische Nekrektomie evaluiert werden²³¹.

Die Therapiedauer einer Knocheninfektion liegt in der Regel bei 6 Wochen. Führt eine antibiotische Therapie nicht zum Erfolg, muss eine chirurgische Sanierung der Osteomyelitis je nach Therapieziel des Patienten in Betracht gezogen werden.

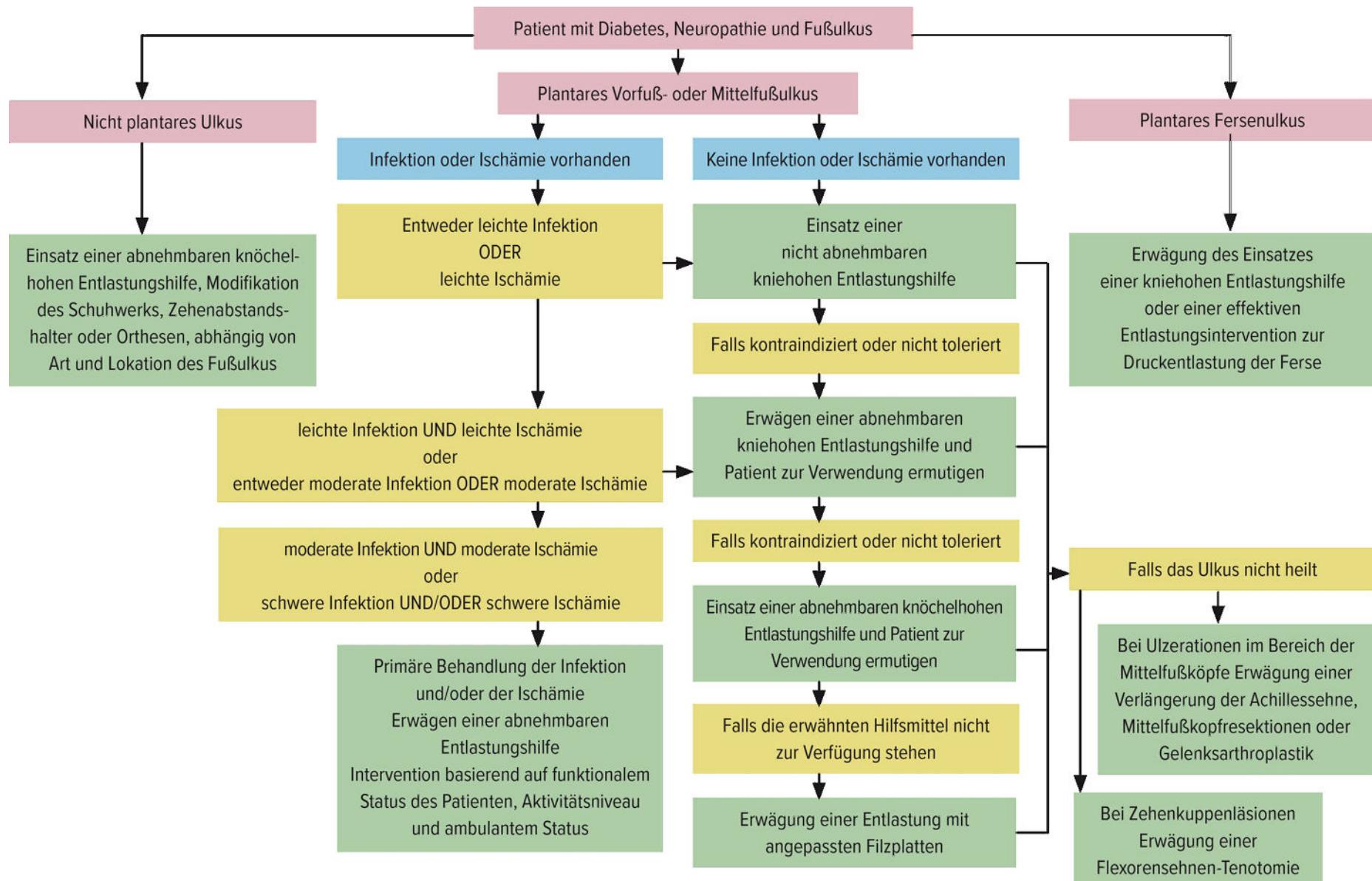


Abbildung 15: Einteilung von Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom

Quelle: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023)

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.

3.7.1.7 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.²³² 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.²²¹

3.7.1.8 Therapie neuropathischer Schmerzen

Bei der Therapie der PNP muss dem Behandler klar sein, dass eine Schmerzfreiheit oft nicht erreicht werden kann. Das soll dem Patienten auch so kommuniziert werden, um keine falschen Hoffnungen zu wecken. Bei allen medikamentösen Therapien spricht ein Teil der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an oder leidet an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen²³³.

Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Adhärenz über potenzielle Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Weiters sollte der Patient aufgeklärt werden, dass die Wirkung erst nach Auftitration und Erreichen einer wirksamen Dosis und mit zeitlicher Verzögerung einsetzt, um das frühzeitige Absetzen von potentiell wirksamen Präparaten zu vermeiden. Die Wirksamkeit sollte unter ausreichender Dosierung erst nach 2-4 Wochen beurteilt werden. Es kann sinnvoll und effektiver sein, mehrere Medikamente zu kombinieren, da dadurch synergistisch schmerzhemmende Effekte auftreten können und die Einzeldosen niedriger bleiben können. Die Therapie sollte immer wieder, spätestens alle 3-6 Monate kritisch reflektiert werden²³⁴.

Zusätzlich zur Pharmakotherapie ist ein multimodaler, schmerztherapeutischer Ansatz häufig sinnvoll.

3.7.1.8.1 Antikonvulsiva

Als systemische pharmakologische Therapie erster Wahl werden Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle empfohlen^{235,236,237}. **Pregabalin** hat eine schlaffördernde Wirkung und wirkt zusätzlich anxiolytisch. Pregabalin hat außerdem einen schnelleren Wirkeintritt und wird deshalb gegenüber **Gabapentin** im klinischen Alltag häufig bevorzugt. In einer Metaanalyse fand sich ein besseres Ansprechen bei einer Tagesdosis von 600 mg im Vergleich zu 300 mg – eine langsame Aufdosierung wird empfohlen²³⁸.

3.7.1.8.2 Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva:

Mittel der ersten Wahl: z.B. **Amitryptilin**.

Der Effekt auf die neuropathischen Schmerzen scheint früher und mit geringeren Dosierungen einzutreten als der Effekt auf die Depression.

SSNRI:

Sind etwas besser verträglich als trizyklische Antidepressiva, aber möglicherweise etwas weniger effektiv²³⁹.

Duloxetin:

Wird als Mittel der ersten Wahl gesehen. Es liegen mehrere Studien vor, die die Wirksamkeit von Duloxetin belegen^{240,241,242}. Eine Dosierung unter 60 mg brachte keinen wirksamen Effekt.

3.7.1.8.3 Opioide

Niederpotente Opioide werden als zweite Wahl und hochpotente Opioide als dritte Wahl empfohlen.

Bei unzureichender Schmerzlinderung unter Medikation erster Wahl, sollte leitliniengerecht zunächst mit einem niederpotenten Opioid begonnen werden.

Nicht Opioidanalgetika wie NSAR, Paracetamol, Metamizol etc. sollten nicht zur Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Sie können bei Langzeitanwendung gefährliche Nebenwirkungen aufweisen. Die Datenlage zu diesen Medikamenten ist in dieser Indikation gering und brachte keine signifikante Schmerzreduktion²⁴³.

3.7.1.8.4 Topische Therapie

Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen sollte auch eine topische Therapie (Lidocainpflaster, Capsaicinpflaster) bereits frühzeitig in Betracht gezogen werden, um insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen möglichst zu vermeiden und als adjuvante Therapie die Dosis einer systemischen Medikation zu reduzieren.

3.7.2 Diabetische Retinopathie^{244,245}

3.7.2.1 Flow-Chart: Diabetische Retinopathie

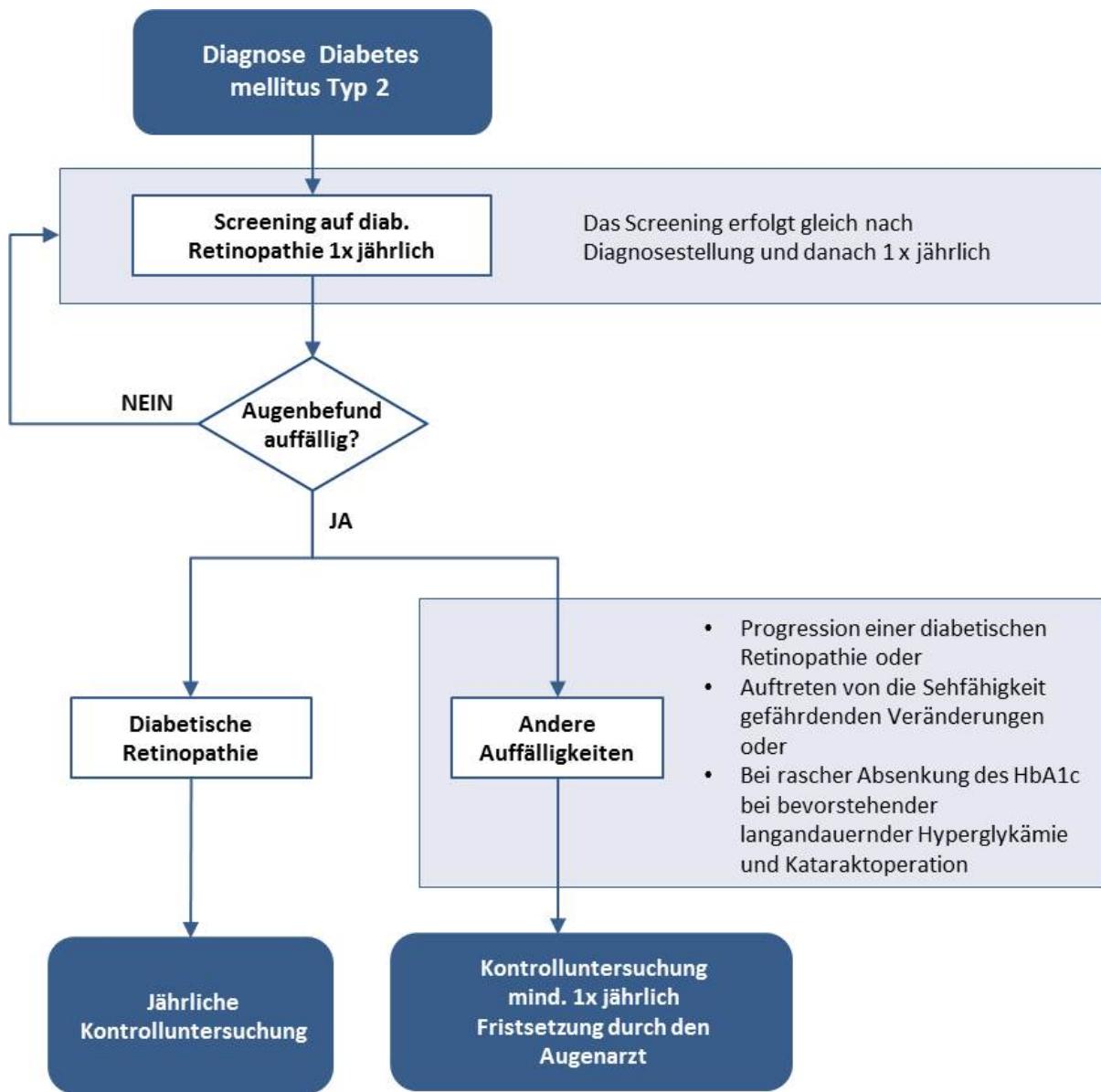


Abbildung 16: Diabetische Retinopathie

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 diabetischen Nierenerkrankung, einer Hypertonie und eine unkontrollierte Hyperglykämie. Auch Katarakte und andere Augenerkrankungen treten bei Personen mit Diabetes häufiger bzw. früher auf.

3.7.2.2 Screening auf diabetische Retinopathie

Die Screeningmethode der Wahl ist die Augenhintergrunduntersuchung nach Pupillenerweiterung.

Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollten gleich nach der Diagnose auf das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie gescreent werden. In 2-16 % sind bereits bei Diagnosestellung diabetische Netzhautveränderungen vorhanden²⁴⁶.

Die diabetische Retinopathie ist ein Biomarker für kardiovaskuläre Komplikationen und die Diagnose einer diabetischen Retinopathie bei Typ 2 Diabetes führt zur Einstufung in die Kategorie „very high risk“.²⁴⁷

Bei unauffälligem Befund und beim Vorliegen einer diabetischen Retinopathie werden Kontrolluntersuchungen jährlich empfohlen. Bei Progression einer diabetischen Retinopathie oder bei Auftreten von der 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.

3.7.2.3 Prävention und Therapie der diabetischen Retinopathie

Die Prävention des Auftretens bzw. der Progression retinopathischer Veränderungen erfolgt durch eine ausreichende Blutzucker-²⁴⁸ und Blutdruckkontrolle²⁴⁹.

Milde bis mäßige nichtproliferative diabetische Retinopathien werden lediglich regelmäßig augenfachärztlich kontrolliert. 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.

3.7.3 Diabetische Nierenerkrankung

3.7.3.1 Flow-Chart: Screening auf diabetische Nierenerkrankung

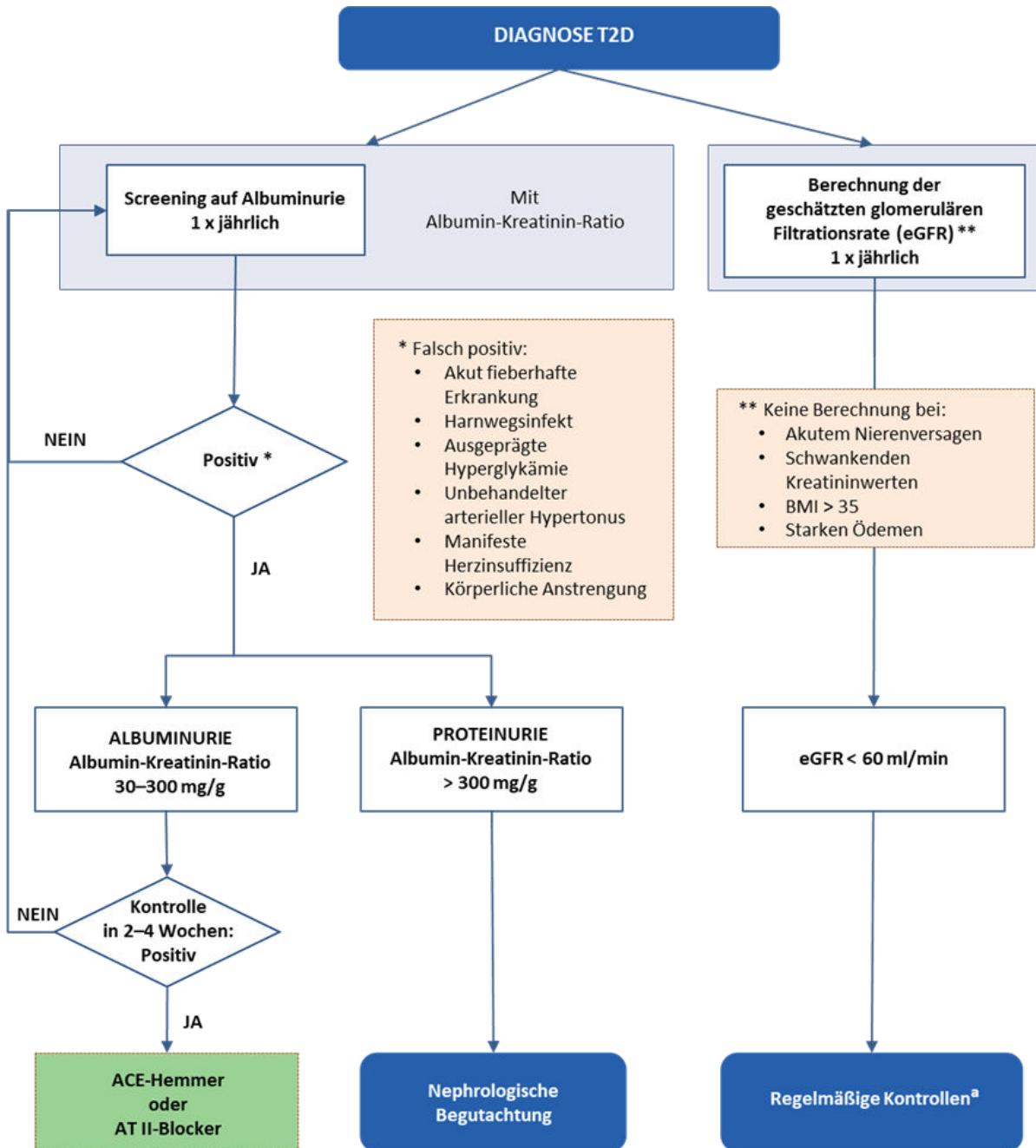


Abbildung 17: Screening auf diabetische Nierenerkrankung

Legende:

^a ... Regelmäßige Kontrollen gemäß Abbildung 19: Risiko für das Fortschreiten der CKD (Details zu nephrologischen Begutachtungen siehe Abbildung 30)

3.7.3.2 Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

Die diabetische Nierenerkrankung wird anhand einer persistierenden Erhöhung der Harn-Albuminausscheidung (Albumin-Kreatinin-Ratio $> 30 \text{ mg/g}$) und/oder einer reduzierten eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min}$) bei vorliegendem Diabetes mellitus und dem Fehlen von Zeichen und Symptomen einer anderen primären Ursache für eine Nierenerkrankung diagnostiziert.

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

Da die Albuminexkretion einer hohen individuellen Variabilität unterliegt wird zur Diagnostik der Albuminurie folgendes Vorgehen empfohlen, dabei gilt die „2 aus 3 Regel“: Wenn zwei hintereinander bestimmte Urinproben innerhalb von 3-6 Monaten übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn die Albuminausscheidung einmal positiv und einmal negativ ist, sollte eine dritte Untersuchung gemacht werden.

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
Albuminurie	30–300 mg/g
Proteinurie	> 300 mg/g

Tabelle 19: Bestimmung der diabetischen Nierenerkrankung über die Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn

3.7.3.3 Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung sollte eine der derzeit gängigen Schätzformeln verwendet werden, welche bereits in den meisten Labors implementiert sind. Eine ausschließliche Serum-Kreatininbestimmung ist v.a. bei älteren Menschen oft irreführend, da keine gute Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht.

Die heute gebräuchlichsten Formeln zur Abschätzung der GFR sind:

Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD4-Formel
GFR (ml/min) / 1,73m ² KÖF= 186× (sCr)–1,154× Alter– 0,203× (0,724 bei Frauen)
Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – CKD-EPI-Formel
GFR = 142×min (scr / κ, 1)α×max (scr / κ, 1)–1,20× 0,9938Alter× 1,012 (Frauen)

Legende:
 KÖF Körperoberfläche,
 sCr Serumkreatinin,
 Frauen: κ= 0,7; α= -0,329;
 Männer: κ= 0,9; α= -0,411

Tabelle 20: Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023, Seite 185

Aktuell empfehlen die meisten Gesellschaften die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Formel als Standard^{250,251} – für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, dass sie v.a. im CKD Stadium G2-3 genauer ist als die MDRD-Formel und somit besser zur Risikostratifizierung geeignet ist.^{252,253} 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).

3.7.3.4 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:²⁵⁴

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

3.7.3.5 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 (täglich ca. 0,8 g Eiweiß/kg Körpergewicht) zumindest verlangsamt werden.

Da die diabetische Nierenerkrankung 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 geachtet werden.

Basierend auf den rezenten KDIGO-Leitlinien werden Statine bei allen diabetischen Patienten mit nicht dialysepflichtiger NINS empfohlen.

Ebenso ist konsequent eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation anzustreben. Einige antihyperglykämische Substanzen haben direkte renale Effekte gezeigt, die sich nicht alleine durch die Blutzuckersenkung erklären lassen: SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten²⁵⁵.

Der SGLT2-Hemmer Empagliflozin zeigte in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine signifikante, 39 %ige relative Risikoreduktion im kombinierten Endpunkt bestehend aus Progression zur Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins, Beginn einer Nierenersatztherapie oder Tod renaler Ursache²⁵⁶. Diese positiven renalen Daten haben sich in der Endpunktstudie mit Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58) bestätigt²⁵⁷. Die LEADER-Studie hat erstmals für einen GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutide) eine signifikante relative Risikoreduktion von 22 % in einem kombinierten renalen Endpunkt (persistierende Mikroalbuminurie < 300 mg/g, Verdoppelung des Serumkreatinins, terminale NINS oder Tod aufgrund terminaler NINS) gezeigt. Semaglutide und Dulaglutide konnten diesen Effekt in der SUSTAIN-6-Studie bzw. in REWIND bestätigen^{258,259}.

Eine optimale antihypertensive Therapie ist wichtig zur Reduktion der Progression der CKD und zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität. Bei Patienten, bei denen eine Albuminurie vorliegt, wird ein Blutdruckzielwert von < 130/80 mmHg empfohlen, ohne vorliegende Albuminurie sollte der Blutdruck zumindest < 140/90 mmHg liegen.

Ein therapeutischer Nutzen von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern ist vor allem hinsichtlich der Reduktion von renalen Ereignissen bei Patienten im CKD Stadium G3 oder höher bzw. bei Albuminurie nachgewiesen.

Rezent hat die FIDELIO-DKD-Studie die renalen Effekte von Finerenone (nichtsteroidaler Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonist) bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung untersucht.

Der primäre Endpunkt (Nierenversagen, zumindest 4 Wochen anhaltender Abfall der eGFR um > 40 %, renaler Tod) wurde signifikant um relative 18 % reduziert²⁶⁰. Diese renalen Ergebnisse wurden von einer zweiten kardiovaskulären Outcome-Studie (FIGARO) bestätigt. Eine Finerenone-Therapie sollte daher bei Patienten mit DM und CKD G3-4 mit normalem Kaliumspiegel eingesetzt werden, wenn trotz einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker für zumindest vier Wochen eine persistierende Albuminurie (A2-A3) nachweisbar ist.

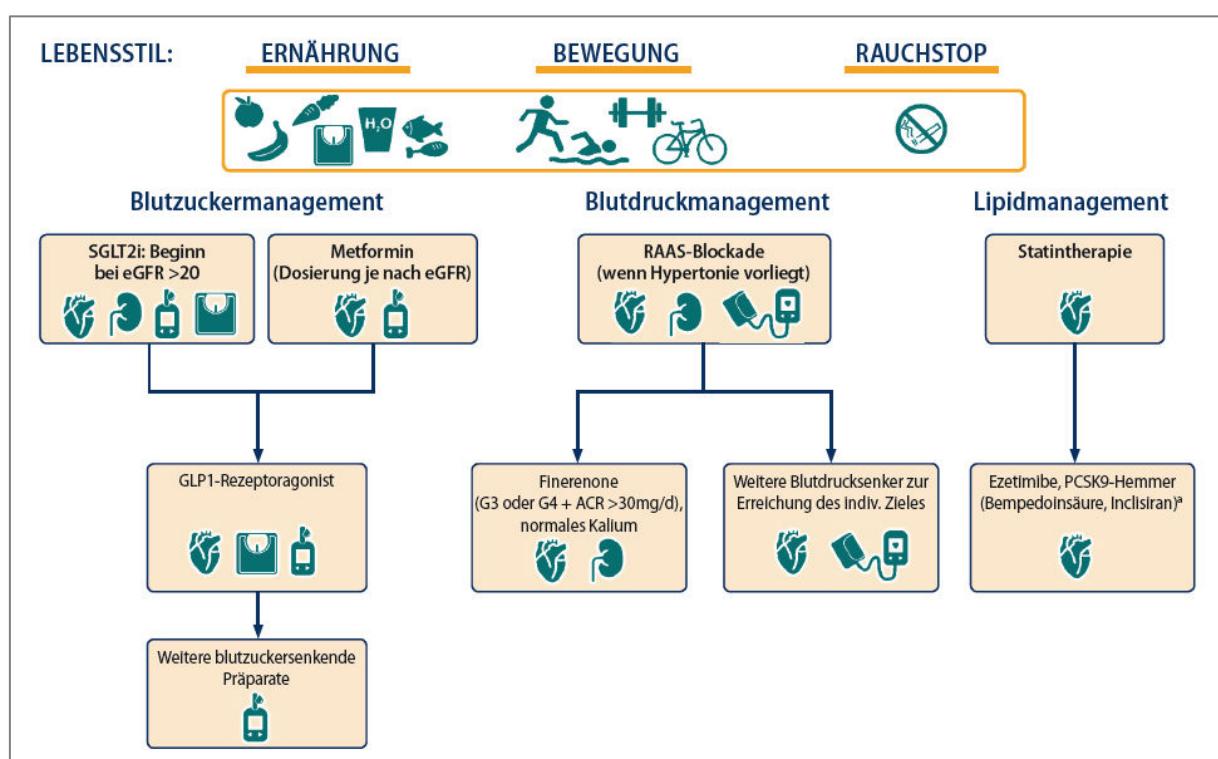


Abbildung 18: Therapeutische Gesichtspunkte und Maßnahmen bei Menschen mit Diabetes und CKD
Quelle: ÖDG Leitlinie 2023, Seite 187

Legende zur Abbildung:

^a ... noch keine Endpunktdata vorliegend

SGLT2i ... Sodium glucose linked-transporter 2 inhibitor

GLP1 ... Glucagon like peptide 1

RAAS ... Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

3.7.3.6 Mitbetreuung durch den Nephrologen

Eine nephrologische Begutachtung ist bei Unklarheit über die Ätiologie der Nierenerkrankung und/oder rascher CKD Progression indiziert. Prinzipiell sollte auch unabhängig vom CKD Stadium bei A3 sowie CKD G 3b (zumindest ab A2) und G4 unabhängig von der Albuminurie eine gemeinsame Betreuung mit Nephrologen erfolgen.

3.7.3.7 Stadien der diabetischen Nierenerkrankung

Stadium/Funktionseinschränkung/eGFR			Albuminurie-Kategorien		
			A1	A2	A3
			Normal bis leicht erhöht <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderat erhöht 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	Stark erhöht ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR Kategorien (ml/min/1,73 m ²)	G1	keine	>90	1	1
	G2	geringgradig	60–89	1	1
	G3a	gering- bis mittelgradig	45–59	1	2
	G3b	mittel- bis hochgradig	30–44	2	3 (Ü)
	G4	hochgradig	15–29	3 (Ü)	3 (Ü)
	G5	Nierenversagen	<15	4+ (Ü)	4+ (Ü)

Abbildung 19: Risiko für das Fortschreiten der CKD

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023, Seite 184

Legende zur Abbildung:

Grün: geringes Risiko (wenn kein anderer Marker für eine Nierenerkrankung positiv ist, dann liegt keine CKD vor),

Gelb: mäßiges Risiko

Orange: hohes Risiko,

Pink/Rot: sehr hohes Risiko.

Stadien der CKD, Risiko für die Progression, Kontrollfrequenzen und Indikationen für die Überweisung zum Nephrologen. Die Zahlen in den einzelnen Feldern geben die empfohlenen Screening bzw. Monitoring-Frequenzen pro Jahr an

(GFR glomeruläre Filtrationsrate; CKD chronic kidney disease; Ü Überweisung zum Nephrologen).

3.7.4 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 auf¹¹⁶. Zudem ist bei Personen, die an Schizophrenie sowie schizotypen und wahnhaften sowie bipolaren Störungen leiden, eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus zu verzeichnen^{116,261,262}.

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

3.7.4.1 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 1 und 2** sind davon betroffen.¹¹⁶ Da „Diabetes Distress“ den HbA1c, die Selbsteffektivität, die Lebensqualität und die Therapieadhärenz negativ beeinflusst, ist die Diagnostik und die Behandlung von großer Bedeutung^{116,263}. Wichtig ist hierbei, dass diabetesspezifischer Stress nicht mit Depression gleichgesetzt wird, da Diagnose und Therapie voneinander abweichen.²⁶³

Therapie und Diagnose:²⁶⁴

Um der Überforderung im Selbstmanagement entgegenzuwirken, sollte jeder Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 an einer **Diabetesschulung** 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 ökonomische 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)^{116,265} (Problembereiche bei der Diabetesbehandlung)
- Diabetes Distress Scale (DDS)

3.7.4.2 Depression

Die beiden Erkrankungen Depression und Diabetes mellitus wirken wechselseitig aufeinander. Dies wird durch zahlreiche Studien belegt.^{116,266,267,268,269,270}

Patienten, die an einer Depression leiden, haben ein doppelt so hohes Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken²⁷¹. 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 Depression²⁷². 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.²⁷³

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:²⁷⁴

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?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Gab es in den letzten 4 Wochen eine Zeitspanne, während der Sie das Interesse an Tätigkeiten verloren haben, die Ihnen sonst Freude machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
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 ^{275,276} .			

Tabelle 21: Zwei-Fragen-Test²⁷⁷

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:^{278,279}

- 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 ...

3.7.4.3 Angststörung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus treten Angststörungen häufiger auf, als bei Patienten ohne Diabetes mellitus^{280,281}. Zu beachten sind vor allem krankheitsbezogene Ängste (beispielsweise Angst vor Hypoglykämien oder vor Spätschäden des Diabetes), da sie zu ungünstigen Auswirkungen auf die metabolische Kontrolle führen können.

3.7.4.4 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.^{282,283} Klar ist, dass das Auftreten von Essstörungen zu einem Anstieg bei Folgeerkrankungen, wie Retinopathie, Neuropathie und diabetische Ketoazidose, führt²⁸⁴. Beim Auftreten von Essstörungen sollten psychotherapeutische Interventionen gesetzt werden.

3.7.4.5 Kognitive Störungen – Demenz

Mit 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.²⁸⁵

3.7.4.6 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.²⁸⁶ Zudem ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und psychischer Komorbidität auch mit einem erhöhten Suizidrisiko zu rechnen. Es gibt jedoch keinen Konsens bezüglich der Höhe des Risikos. Beispielsweise stellte eine britische Studie fest, dass Patienten mit Typ 1 Diabetes eine 11-fach erhöhte Rate von Suizidversuchen mit Insulin aufweisen²⁸⁷. Eine Untersuchung von Anfragen an eine Vergiftungszentrale ergab, dass ca. 0,16 % aller Anfragen Überdosierungen mit Insulin betrafen, davon 90% in suizidaler oder parasuizidaler Absicht²⁸⁸. Empfohlen wird daher, Patienten mit Diabetes und Depression sowie einer Insulintherapie einer psychiatrischen und psychotherapeutischen Betreuung zuzuführen.²⁶⁴

Substanz	Gewichtszunahme	DM-Risiko	Dyslipidämie Risiko
Clozapine	+++	+	+
Olanzapin	+++ (5,0 kg)	+	+
Risperidon	++ (2 kg)	DI	DI
Quetiapine	++	DI	DI
Aripiprazol	0/+	-	-
Ziprasidon	0/+ (0,6 kg)	-	-

Legende:

- + Minimal
 - ++ moderat
 - +++ stark steigernder Effekt
 - 0/+ möglicher gering steigernder Effekt
 - kein Effekt
- Zahlen in Klammern: Gewichtszunahme in Kilogramm
 DI Datenlage inkonklusiv

Tabelle 22: Stoffwechselwirkungen von Antipsychotika
 Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023, Seite 231

3.7.5 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 angesehen²⁸⁹ und ist neben Karies die häufigste Ursache für Zahnverlust in der zweiten Lebenshälfte.

Parodontitis wird auch als die 6. Hauptkomplikation von Patienten mit Diabetes angesehen²⁹⁰. Es besteht ein bidirektonaler Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen²⁹³. Das chronische Entzündungsgeschehen bei einer Parodontitis beeinflusst die Blutzuckereinstellung von Menschen mit Diabetes negativ²⁹¹ und ist mit einem Anstieg der Rate anderer Komplikationen assoziiert. So ist beispielsweise bei Menschen mit Diabetes mit schwerer Parodontitis gegenüber parodontal gesunden Menschen mit Diabetes die Sterblichkeit aufgrund von Herzkrankheiten verdoppelt und aufgrund diabetischer Nierenerkrankung 9-fach erhöht²⁹².

Aus epidemiologischen Studien ist seit langem auch der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und erhöhtem Risiko für Parodontitis bekannt^{293,294}. Bei schlechter Blutzuckereinstellung steigt das Risiko für Entstehung, Ausmaß und Schweregrad einer Parodontitis exponentiell an^{295,296}.

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 Parodontistetherapie von Patienten mit Diabetes mellitus gilt es zahnmedizinisch folgendes zu beachten^{297,298,299}:

- 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 selten³⁰⁰.
- 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 senken³⁰¹. 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/>

3.7.6 Osteoporose bei Diabetes mellitus

Diabetes mellitus und Osteoporose zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und kommen daher auch häufig beide bei ein und demselben Individuum vor.

Das Vorliegen eines Diabetes ist ein klinischer Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern > 40 Jahren ist T2D ein unabhängiger Risikofaktor für sämtliche osteoporotische Frakturen. Bereits bei einer Diabetesdauer von > 5 Jahren steigt das Risiko deutlich.

Für die Beurteilung des individuellen Frakturrisikos ist auch die glykämische Kontrolle ein wichtiger Parameter: Ein HbA_{1c} > 7 % führt zu einem raschen Anstieg des Risikos mit einer erhöhten Mortalität nach Frakturen³⁰². Zusätzlich hat eine schlechte glykämische Kontrolle einen negativen Einfluss auf die Mikroarchitektur des Knochens mit mikrovaskulären Komplikationen in diesem Organsystem³⁰³. Patienten mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko sollten genauso wie Patienten ohne Diabetes und einem erhöhten Frakturrisiko behandelt werden.

3.7.6.1 Antidiabetische Therapie bei Osteoporose

Bei der Wahl der antidiabetischen Therapie sollten Substanzen mit nachgewiesen negativem Effekt auf den Knochen (wie z.B. Glitazone) vermieden werden (siehe nachfolgende Abbildung).

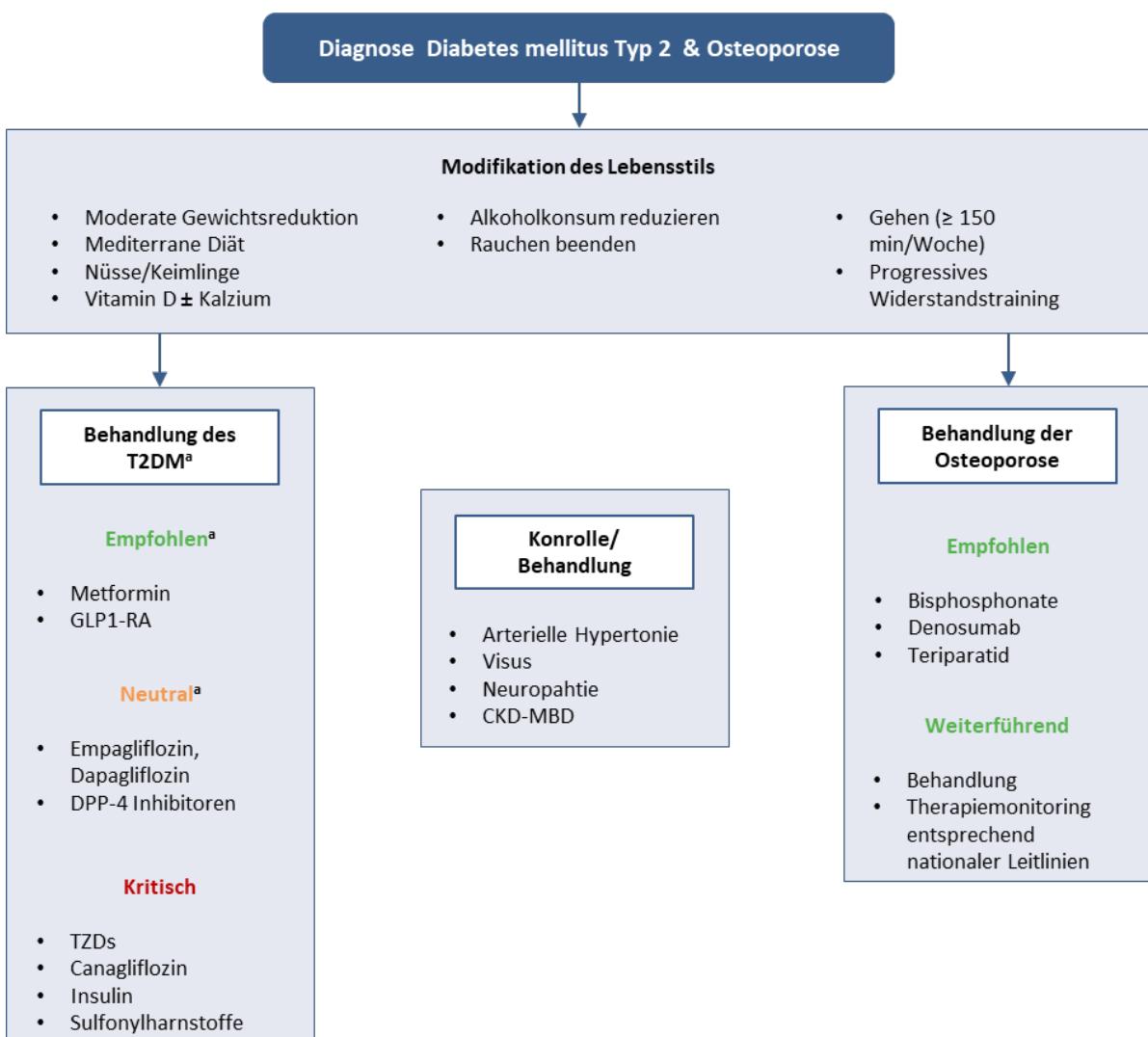


Abbildung 20: Strategien zur Behandlung von Typ 2 Diabetes Mellitus aus diabetologischer und osteologischer Sicht

Quelle: ÖDG-Leitlinie 2023, Seite 216

Legende zur Abbildung:

DPP4	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor
GLP-1	Glucagonlike peptide-1 Analoga
TZD	Tiazolidindione
SGLT2	Natrium-Glucose Cotransporter 2 – Canagliflozin
CKD-MBD	chronic kidney disease – metabolic bone disease
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
Vitamin D 25-OH	Vitamin D3 Cholecalciferol
GLP1-RA	Glucagon-like peptide-1-Rezeptoragonisten
ÖDG LL	Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft
a ...	unter Berücksichtigung weiterer klinischer Merkmale entsprechend der ÖDG-LL zur Antihyperglykämischen Therapie bei T2DM

3.7.6.2 Diagnostik

Das Fracture Risk Assesment Tool (FRAX) und die Knochendichthemessung mittels DXA und einem eventuell vorhandenen Trabecular Bone Score (TBS) können das individuelle Frakturrisiko vorhersagen. Wobei bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufig eine relativ höhere Knochendichte gemessen wird – diese relativ höhere BMD schützt die Patienten mit

Diabetes mellitus Typ 2 jedoch nicht vor Frakturen, sondern macht die Anwendung eines Korrekturfaktors notwendig (siehe Abbildung 21)

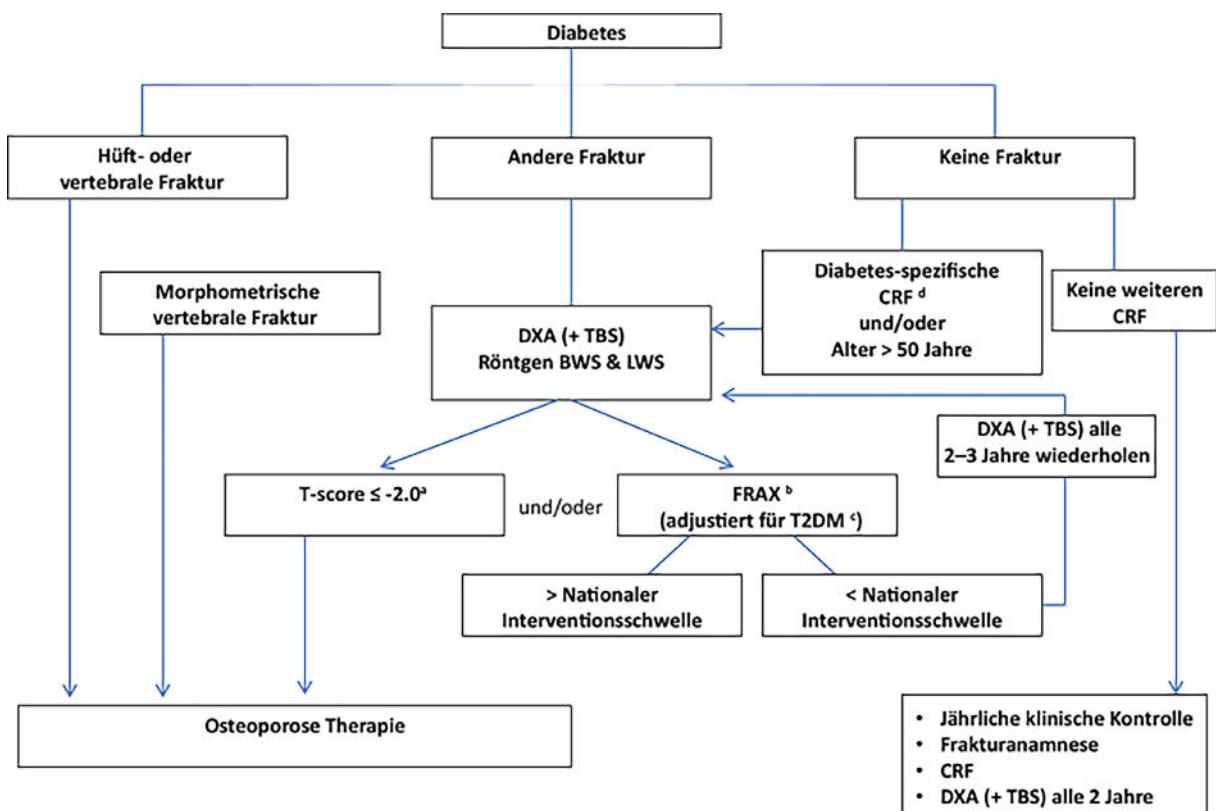


Abbildung 21: Evaluation des Frakturrisikos bei Patienten mit Diabetes
Quelle: ÖDG-Leitlinie, Seite 212

Legende:

- ^a Bei Diabetes ist das Frakturrisiko bei einem T-score ≤ -2,0 gleich hoch wie beim nicht-diabetischen Patienten mit einem T-score ≤ -2,5.
- ^b In Österreich gilt folgende nationale Interventionsschwelle im FRAX:
10-Jahreswahrscheinlichkeit für major osteoporotic fracture: ≥ 20 %, hip fracture: ≥ 5 %.
- ^c z. B. mit TBS Korrektur oder der CRF „Rheumatoide Arthritis“ wird auf „Ja“ gesetzt.
- ^d Zu diesen Frakturen zählen:
Humerusfraktur, Schambeinastfraktur, Clavicula, Rippen (= nicht-vertebrale, nicht-Hüft Frakturen)

3.7.6.3 Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Diabetes mellitus

Ein adäquater Vitamin-D-Spiegel und eine ausreichende Kalziumaufnahme (bevorzugt über die Nahrung) sind sowohl eine prophylaktische Maßnahme als auch der Grundpfeiler jeder spezifischen Osteoporosetherapie.

Zur Therapie eingesetzt wird Vitamin D3 (Cholecalciferol) - 800 IE als Tagesdosis bzw. 5600 IE 1x wöchentlich. Die Einnahme soll mit den Mahlzeiten erfolgen, da die Resorption dann besser ist.

Es gibt auch Hinweise auf eine positive Beeinflussung der Insulinresistenz durch Vitamin D-Supplementierung.

Eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000 mg über die Nahrung ist anzustreben – sollte das nicht möglich sein sind Kalziumsupplemente empfohlen.

Calcium-Supplementierung könnte bei Patienten mit Diabetes möglicherweise zusätzliche positive Effekte wie Verbesserung der Insulinresistenz und der Insulinsekretion sowie Reduktion von Lipogenese und Entzündung bewirken³⁰⁴.

Die Kriterien für den Beginn einer osteologischen Therapie bei Patienten mit T2D basiert entweder auf einer prävalenten Fragilitätsfraktur (unabhängig von der BMD) und/oder auf einer verminderten BMD. Bei Patienten mit T2D unterschätzt die DXA-Messung das individuelle Frakturrisiko. Aktuell wird daher eine Anhebung der Interventionsschwelle auf einen T-Score von -20 an der LWS (kumulativ L1-L4) oder an der Hüfte (Schenkelhals bzw. gesamte Hüfte) empfohlen, um der DXA-basierten Unterschätzung der Knochenfragilität entgegenzuwirken. Diese Anhebung ist jedoch nur in westlichen Populationen zu empfehlen. Patienten aus Asien oder dem Nahen/Mittleren Osten haben niedrigere Frakturraten, auch bei T2D.

Dem FRAX-Score liegen verschiedene klinische Risikofaktoren (CRF) zugrunde, das Vorliegen einer Diabeteserkrankung wird dabei aber nicht erfasst – entsprechend unterschätzt auch dieses diagnostische Tool die Frakturwahrscheinlichkeit bei bestehendem DM. Die Berechnung der BMD-Werte mittels TBS-Korrektur führt zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit.

Berechnungen mit dem FRAX-Rechner haben gezeigt, dass es weitere Korrekturmöglichkeiten gibt, um sich bei Menschen mit Diabetes dem individuellen Frakturrisiko zu nähern. Die größte Trefferwahrscheinlichkeit erzielt die Verwendung des Clinical risk factors Rheumatoide Arthritis und wird daher derzeit auch von der Task Force Diabetes der International Osteoporosis Foundation empfohlen³⁰⁵.

Entsprechend der österreichischen Leitlinie wird ab einem 10-Jahres Risiko von $\geq 20\%$ für alle osteoporotischen Frakturen und $\geq 5\%$ für Hüftfrakturen eine knochenspezifische Therapie empfohlen.

Antiresorptive Medikamente sind die erste Wahl zur Prävention von Fragilitätsfrakturen, entsprechend den nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente.

Bei Vorliegen einer Fragilitätsfraktur ist eine langfristige spezifische osteologische Behandlung auf jeden Fall indiziert.



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 **American Diabetes Association** (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):581-590
- ⁵ **Harreiter J, Roden M.** (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁶ **Harreiter J, Roden M.** (Update 2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁷ **Harreiter J, Roden M.** (Update 2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁸ **Colagiuri S.** Glycatedhaemoglobin(HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. *Diabetes ResClinPract*.2011;93(3):312–3; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁹ **Roden M.** Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *WienKlinWochenschr*.2012;124(Suppl 2):1–3.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁰ **Roden M.** Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *WienKlinWochenschr*.2012;124(Suppl 2):1–3.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹¹ **Kowall B, Rathmann W.** HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *DiabetesMetabSyndObes*.2013;6:477–91. in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹² **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17–S38.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹³ **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17–S38.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁴ **Colagiuri S.** Glycatedhaemoglobin(HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications. *Diabetes ResClinPract*.2011;93(3):312–3.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁵ **Hübl W, Haushofer A, Weitgasser R.** Gemeinsame Empfehlungen der ÖGLMKC und der ÖDG zur Referenzierung der HbA1C-Bestimmung nach dem IFCC Standard. 011. www.oeglmkc.at/down/HbA1c_Empfehlung2011.pdf. Zugegriffen: 25.Apr.2018.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁶ **European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity, EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.** *Diabetologia*.2016;59(6):1121–40.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁷ **Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, et al.** Association of passive smoking with incident type 2 diabetes in the elderly population: The KORA S4/F5 cohort study. *Eur J Epidemiol*.2010;25(6):393–402.; in: Harreiter J, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ¹⁸ **Inzucchi SE, Bergenfelz 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.
- ¹⁹ **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
- ²⁰ **Weitgasser R.**, Ciardi C. (2023). Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1): S137–S142
- ²¹ **Weitgasser R.**, Clodi M., Cvach S., Riedl M., Lechleitner M., Ludvik B. (2019). Diabetesschulung und –beratung bei Erwachsenen 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.
- ²² **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
- ²³ **Cheng L**, Sit JW, Choi KC, Chair SY, Li X, He XL. Effectiveness of interactive self-management interventions in individuals with poorly controlled type 2 diabetes: a Meta-analysis of randomized controlled trials. Worldviews Evid Based Nurs. 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
- ²⁴ **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
- ²⁵ **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
- ²⁶ **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
- ²⁷ **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
- ²⁸ **Finucane MM**, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. 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;
- ²⁹ **Kelly T**, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (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;
- ³⁰ **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;
- ³¹ **Oldridge NB**, et al. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. J Clin Epidemiol.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;
- ³² **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;
- ³³ **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;
- ³⁴ **Delmonico MJ**, 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;

- ³⁵ **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;
- ³⁶ **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)
- ³⁷ **Clodi Martin** · Hermann Toplak · Michael Resl · Johanna Brix · Deborah Raphaela Leitner · Jürgen Harreiter · Friedrich Hoppichler · Thomas C. Wascher · Karin Schindler · Bernhard Ludvik). Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1): S91–S97
- ³⁸ **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;
- ³⁹ **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;
- ⁴⁰ **LarsenRN**, et al. 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;
- ⁴¹ **Shai I**, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl 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;
- ⁴² **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;
- ⁴³ **Clodi Martin** · Hermann Toplak · Michael Resl · Johanna Brix · Deborah Raphaela Leitner · Jürgen Harreiter · Friedrich Hoppichler · Thomas C. Wascher · Karin Schindler · Bernhard Ludvik). Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1): S91–S97
- ⁴⁴ **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;
- ⁴⁵ **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;
- ⁴⁶ **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;
- ⁴⁷ **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;
- ⁴⁸ **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;
- ⁴⁹ **LookARG,WingRR**.Long-term effects of lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.*2010;170(17):1566–75., 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;
- ⁵⁰ **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;
- ⁵¹ **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;
- ⁵² **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 **Klammer C.**, Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁵⁴ **Deutsche Gesellschaft für Ernährung**, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 4. Aufl. Bd. 1. Frankfurt/M.: Umschau; 2012; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁵⁵ **Reynolds A**, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019;393(10170):434–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9); in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁵⁶ **Jovanovski E**, Khayyat R, Zurbau A, et al. Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2019;42(5):755–66. <https://doi.org/10.2337/dc18-1126>; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁵⁷ **Xie Y**, Gou L, Peng M, et al. Effect of soluble fiber supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2021;40(4):1800–10. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.032>; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁵⁸ **American Diabetes Association Professional Practice Committee**. 3. prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S39–S45.; in: **Harreiter J**, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁵⁹ **Strohm D** (2013). Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevanter 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)
- ⁶⁰ **Klammer C.**, Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁶¹ **Harreiter J**, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁶² **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;
- ⁶³ **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;
- ⁶⁴ **Suez J**, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. 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;
- ⁶⁵ **Harreiter J**, Roden M. (Update 2023); Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S7–S17
- ⁶⁶ **Forouhi NG**, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: Evidence, controversies, and consensus for guidance. BMJ. 2018;361:https://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;
- ⁶⁷ **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;
- ⁶⁸ **Deutsche Gesellschaft für Ernährung**, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 4. Aufl. Bd. 1. Frankfurt/M.: Umschau; 2012.; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie

- „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁶⁹ **Pfeiffer** AFH, Pedersen E, Schwab U, et al. The effects of different quantities and qualities of protein intake in people with diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(2):365. <https://doi.org/10.3390/nu12020365>; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁷⁰ **Labonte** CC, Chevalier S, Marliss EB, et al. Effect of 10% dietary protein intake on whole body protein kinetics in type 2 diabetic adults. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1115–21. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.022>; in: Klammer C., Schindler K. et al. · (2023). Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S62–S77
- ⁷¹ **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-protein versus high-carbohydrate diet over 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;
- ⁷² **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;
- ⁷³ **Samaha** FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 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;
- ⁷⁴ **Medagama** AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: Is continued use safe and effective? *Nutr J*. 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;
- ⁷⁵ **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., Steinh 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
- ⁷⁶ **Marwick** TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, 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;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;
- ⁷⁷ **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 Physiol Endocrinol Metab*. 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;
- ⁷⁸ **Barakat** A, Williams KM, Prevost AT, Kinmonth AL, Wareham NJ, Griffin SJ, et al. Changes in physical activity and modelled cardiovascular risk following diagnosis of diabetes: 1-year results from the ADDITION-Cambridge trial cohort. *Diabet Med*. 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;
- ⁷⁹ **Larose** J, Sigal RJ, Khandwala F, Kenny GP. Comparison of strength development with resistance training and combined exercise training in type 2 diabetes. *Scand J Med 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;
- ⁸⁰ **Blüher** M, Bullen JWJ, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;191(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;
- ⁸¹ **Oberbach** A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V, Paschke R, et al. Altered fiber distribution and fiber-specific 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;
- ⁸² **Sixt** S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary

- artery disease. Eur Heart 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;
- ⁸³ **Seals DR**, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. JAMA. 1984;252(5):645–9.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁴ **Valenta I**, Dilsizian V, Quercioli A, Schelbert HR, Schindler TH. The influence of insulin resistance, obesity, and diabetes mellitus on vascular tone and myocardial blood flow. Curr Cardiol Rep. 2012;14(2):217–25.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁵ **Calle MC**, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. Nutr Res Pract. 2010;4(4):259–69.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁶ **Brooks N**, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. Int J Med Sci. 2006;18(4):19–27.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁷ **Tan S**, Li W, Wang J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. J Sports Sci Med. 2012;11(3):495–501.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁸ **Niebauer J**, Schreier MM, Bauer U, Reiss J, Osterbrink J, Iglseder B. Combined endurance and resistance training during geriatric day care improve exercise capacity, balance and strength. Sports Orthop Traumatol. 2018;34(1):15–22.; in: Francesconi C., Niebauer J. et al. (2023). Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S78–S83
- ⁸⁹ **U.S. Department of Health Human services**. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2007 [11. Nov. 2013]; Available from: Accessed Februar 10 2013. 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;
- ⁹⁰ **Titze S**, Ring-Dimitriou S, Schober P, Halbwachs C, Samitz G, Miko H, et al. Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich; 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;
- ⁹¹ **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;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;
- ⁹² **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;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;
- ⁹³ **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;
- ⁹⁴ **Standards of medical care in diabetes**-2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11–63.
- ⁹⁵ **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;
- ⁹⁶ **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 Körperlische Aktivität/Bewegung/Sport der Österreichischen Gesellschaft für Public Health (Wissen 8). hg. v. GÖG/FGÖ. Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich. Wien
- ⁹⁷ **Baldacci 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 subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med. 2010;170(20):1794–803. 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;
- ⁹⁸ **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;
- ⁹⁹ **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;
- ¹⁰⁰ **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;
- ¹⁰¹ **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
- ¹⁰² **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
- ¹⁰³ **Hackshaw A**, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke:meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports.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
- ¹⁰⁴ **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
- ¹⁰⁵ **Pan A**, Wang Y, TalaeiM, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: 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
- ¹⁰⁶ **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
- ¹⁰⁷ **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
- ¹⁰⁸ **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
- ¹⁰⁹ **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
- ¹¹⁰ **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
- ¹¹¹ **Rawshani A**, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med.2018;379(7):633–44.;in: Brath H., Kaser S. (2023). Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S84–S90
- ¹¹² **S3-Leitlinie**. Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (2015). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

- ¹¹³ **GBD** 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–1035. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2 (published online August 23, 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 Klin Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70
- ¹¹⁴ **Wascher** T. C., Pongratz R. (2015); Zeitbombe Zuckerkrankheit. So entschärfen Sie die Gefahr Diabetes; Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (Hrsg.); 1. Auflage; MedMedia Verlag; S150
- ¹¹⁵ **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 Klin Wochenschr; Volume 131/Supplement 1, 2019 [Suppl 1]:S67-70
- ¹¹⁶ **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 Erkrankungen 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
- ¹¹⁷ **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.
- ¹¹⁸ **Clodi** M., Abrahamian H. et al. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
- ¹¹⁹ **Peters** AL, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium- Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687–93.
- ¹²⁰ **Ludvik** B, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2inhibitorsinpatientswithtype2diabetes(SURPASS- 3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583–98.; in: Clodi M., Abrahamian H. et al. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
- ¹²¹ **American Diabetes Association**. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2023. *DiabetesCare*. 2023;46(Suppl 1):S140–S57.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²² **Singh** S, Wright EE jr., Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:228–38.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²³ **Singh** S, Wright EE jr., Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:228–38.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁴ **Nauck** MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *MolMetab*. 2021;46:1–26.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁵ **Herman** WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrbach JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr Pract*. 2011;17:563–7.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁶ **ChengCN,WangCY,LinHW,CahngTY,LinHJ,CouC,LinFJ**. Clinical outcomes of basal insulin and oral antidiabetic agents as an add-on to dual therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *SciRep*. 2020;10:5746–57.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁷ **Hemmingsen** B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁸ **American Diabetes Association**. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2023. *DiabetesCare*. 2023;46(Suppl 1):S140–S57.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹²⁹ **WildingJP,WooV,RohwedderK,SuggJ,ParikhS,Dapagliflozin 006 Study Group..** Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *DiabetesObesMetab*. 2014;16:124–36.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁰ **Rosenstock** J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:936–48.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³¹ **Gautier JF**, Monguillon P, Verier-Mine O, Valensi P, Fiquet B, Dejager S, Charbonnel B. Which oral antidiabetic drug to Combinewithmetforminominimizetheriskofhypoglycemiawheninitiatingbasalinsulin? A randomizedcontrolled trial of DPP-4 inhibitors versus insulin secretagogues. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:26–32.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³² **Davies MJ**, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461–98.
- ¹³³ **Semlitsch T**, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold Horvath AK. (Ultra)long–acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD5613.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁴ **BradleyMC**, Chillarige Y, Lee H, et al. Severe hypoglycemia riskwithlong-actinginsulinanalogues.neutralprotamine Hagedorninsulin. *JAMA Intern Med.* 2021;181:598–607.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁵ **Cheng A**, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300U/mL and insulin degludec: a review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3329.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁶ **Lamos EM**, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:389–400.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁷ **Ritzel R**, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glarginne 300U/mL vs glarginne 100U/mL: 1 year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:541–8., in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁸ **Rodacki M**, Carvalho RM, Zajdenverg L. The potential effect of ultra-long insulin degludec on glycaemic variability. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:92–103.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹³⁹ **Ritzel R**, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level metaanalysis of the EDITION1,2 and 3 studies: glycemic control and hypoglycaemia with new insulin glarginne 300U/ml versus glarginne 100U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:859–67., in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹⁴⁰ **Heller S**, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultralong acting basal insulin, versus insulin glarginne in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:1489–97., in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹⁴¹ **Heise T**, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1789–98.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹⁴² **Davis A**, Kuriakose J, Clements JN. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:421–30.; in: Lechleitner M., Roden M. et al. (2023). Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonist und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S45–S52
- ¹⁴³ **Intensive** blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):p.837–53.
- ¹⁴⁴ **Holman RR**, et al., 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): p. 1577–89.
- ¹⁴⁵ **Holman RR**, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–89.
- ¹⁴⁶ **Holman RR**, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–89.
- ¹⁴⁷ **GroupAC**, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–72.
- ¹⁴⁸ **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study**, G., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2008. **358**(24): p. 2545–59.
- ¹⁴⁹ **Duckworth W**, et al., Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009. **360**(2): p. 129–39.

- ¹⁵⁰ **Ferrannini E, DeFronzo RA.** Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288–96.
- ¹⁵¹ **Zinman B, et al.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- ¹⁵² **Wiviott, S.D., et al.**, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 347–357.
- ¹⁵³ **MarsoSP, et al.**Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
- ¹⁵⁴ **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.
- ¹⁵⁵ **Gerstein, H.C., et al.**, Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019. 394(10193): p. 121–130.
- ¹⁵⁶ **Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T.** Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(9):891–2.
- ¹⁵⁷ **Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.** Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.
- ¹⁵⁸ **Dormandy JA, et al.** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89.
- ¹⁵⁹ **Erdmann E, et al.** The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772–80.
- ¹⁶⁰ **Wilcox R, et al.** Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascularEvents 04). *Stroke*. 2007;38(3):865–73.
- ¹⁹ **Lincoff AM, et al.** Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180–8.
- ²⁰ **Vaccaro O, et al.** Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–97.
- ²¹ **Kernan WN, et al.** Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–31.
- ²² **Green JB, et al.** Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
- ²³ **Scirica BM, et al.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26.
- ²⁴ **White WB, et al.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35.
- ²⁵ **Holman RR, et al.** Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877–86.
- ²⁶ **Investigators OT, et al.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
- ²⁷ **Marso SP, Buse JB.** Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1995–6.
- ¹⁶¹ **Lincoff AM, et al.** Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180–8.
- ¹⁶² Kernan, W.N., et al., *Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack*. *N Engl J Med*, 2016. 374(14): p. 1321–31.
- ¹⁶³ **Investigators OT, et al.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
- ¹⁶⁴ **Marso SP, Buse JB.** Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1995–6.
- ¹⁶⁵ **McMurray JJV, et al.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.; in: Clodi M., Abrahamian H. et al. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
- ¹⁶⁶ **McMurray, J.J.V., et al.**, Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 1995–2008.
- ¹⁶⁷ **Packer M, et al.** Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24.; in: Clodi M., Abrahamian H. et al. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
- ¹⁶⁸ **Packer, M., et al.**, Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1413–1424.
- ¹⁶⁹ **McMurray, J.J.V., et al.**, Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 1995–2008.
- ¹⁷⁰ **Solomon, S.D., et al.**, Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2022.
- ¹⁷¹ **Perkovic V, et al.** Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306.; in: Clodi M., Abrahamian H. et al. (2023). Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S32–S44
- ¹⁷² **Perkovic, V., et al.**, Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 2019. 380(24): p. 2295–2306.
- ¹⁷³ **Heerspink, H.J.L., et al.**, Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1436–1446.
- ¹⁷⁴ **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.
- ¹⁷⁵ **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
- ¹⁷⁶ **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

- ¹⁷⁷ **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.
- ¹⁷⁸ **American Diabetes Assoziation.** Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(suppl.1):S14-S80
- ¹⁷⁹ In einer Metaanalyse, in der die Effekte von ACE-Hemmern und AT2-Blockern auf die Gesamt mortalität und auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen mit Diabetes mellitus verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass ACE-Hemmer, aber nicht AT2-Blocker, die Gesamt mortalität, 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.
- ¹⁸⁰ Keine Kombination von ACE-Hemmern und AT2-Blockern
- ¹⁸¹ **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.
- ¹⁸² **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]
- ¹⁸³ **Höllerl F.** (2019). Zielwertorientierte Lipidtherapie bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, In: DFP E-Learning, Ärztlicher Fortbildungsanbieter: 1. Medizinische Abteilung, Rudolfstiftung, Wien
- ¹⁸⁴ **Mach F et al.**, Eur Heart J ehnz455 [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
- ¹⁸⁵ **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
- ¹⁸⁶ **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
- ¹⁸⁷ **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
- ¹⁸⁸ **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
- ¹⁸⁹ **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
- ¹⁹⁰ **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
- ¹⁹¹ **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
- ¹⁹² **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
- ¹⁹³ **TheSixthJointTaskForceoftheEuropeanSocietyofCardiology.** 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 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 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]
- ¹⁹⁴ **Catapano AL, Graham, DeBackerG, WiklundO, Chapman M, DrexelH, et al.** 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart 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 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]
- ¹⁹⁵ **Garber AJ, AbrahamsonMJ, Barzilay JL, Blonde L, BloomgardenZT, BushMA.** Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. 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 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]
- ¹⁹⁶ **Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, PollicinoC, et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 trials of statins. 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 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]
- ¹⁹⁷ **Cholesterol Treatment Trialists Collaborators.** Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-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 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]

- ¹⁹⁸ **Cholesterol Treatment TrialistsCollaborators.** The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *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]
- ¹⁹⁹ **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 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]
- ²⁰⁰ **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]
- ²⁰¹ **Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, DiazR, et al.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 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]
- ²⁰² **RubinsHB, Robins SJ, CollinsD, FyeCL, AndersonJW, Elam MB, et al.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Veterans AffairsHigh-Density LipoproteinCholesterol Intervention Trial Study Group.* *N Engl J Med.* 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]
- ²⁰³ **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]
- ²⁰⁴ **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]
- ²⁰⁵ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²⁰⁶ **The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the ESC and the EASD.** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019;2020(41):255–323.; in: Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023). Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²⁰⁷ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²⁰⁸ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²⁰⁹ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²¹⁰ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²¹¹ **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²¹² **Wascher T., Stulnig T. M., et al. (2023).** Thrombozytenaggregationshemmer (Update 2023). in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135:161–163
- ²¹³ **CallaghanBC, ChengHT, StablesCL, SmithAL, FeldmanEL.** Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521–34.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁴ **Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH.** A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–4. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023),

- in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁵ **ZieglerD**, RathmannW, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *PainMed*. 2009;10(2):393–400. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁶ **Maser RE**, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, ManjooQ, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456–61. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁷ **Maser RE**, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, ManjooQ, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456–61. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁸ **van de Poll-Franse LV**, Valk GD, Renders CM, Heine RJ, van Eijk JTM. Longitudinal assessment of the development of diabetic polyneuropathy and associated risk factors. *Diabet Med*. 2002;19(9):771–6. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²¹⁹ **Tesfaye S**, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):8–14. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²²⁰ **Spraul M**, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München
- ²²¹ **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.
- ²²² **Spraul M**, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München
- ²²³ **Kellerer M**, Siegel E, Diabetisches Fußsyndrom – Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabetologie* 2013; 8: S180–S188
- ²²⁴ **Spraul M**, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München
- ²²⁵ **Chantelau EA** in Berger (2000), Diabetes mellitus, Urban und Fischer 2000
- ²²⁶ **Spraul M**, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München
- ²²⁷ **Kunnamo I** (2005), EBM-Guidelines für Allgemeinmedizin, Behandlung des diabetischen Fußes, Rebhandl E., Rabady S., Mader F. (Hg.), Verlagshaus der Ärzte, S. 832
- ²²⁸ **Spraul M**, Raunest J, Reike H. Der diabetische Fuß. In Berger M: Diabetes mellitus 2000; Urban & Fischer Verlag München
- ²²⁹ **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
- ²³⁰ **Ince P**, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31(5):964–7.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³¹ **GameFL**, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):119–41. in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³² **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)
- ²³³ **Schlereth T**. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [https://dgn.org/leitlinien.Zugegriffen: 30. Okt. 2022. \(Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie\);](https://dgn.org/leitlinien.Zugegriffen: 30. Okt. 2022. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie);) in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁴ **Gillhausen K**, Freyhagen R, Maihöfner C. DIAGNOSE UND THERAPIE EUROPATHISCHE SCHMERZEN: EINE PRAKTIISCHE HILFE FÜR DEN HAUSÄRZTLICHEN ALLTAG. <https://docplayer.org/123308213-Diagnose-und-therapie-neuropathischer-schmerzen.html>. Zugriffen: 30.Okt.2022., in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁵ **Schlereth T**. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [https://dgn.org/leitlinien.Zugegriffen: 30. Okt. 2022. \(Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie\);](https://dgn.org/leitlinien.Zugegriffen: 30. Okt. 2022. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie);) in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁶ **Graggober G**, et al. CHRONISCHE PERIPHERE NEUROPATHISCHE SCHMERZEN: Diagnose und Therapie in der Praxis. Schmerz Nachrichten, Bd.1d.2020.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A.

- (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁷ **Attal** N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. Rev Neurol (Paris). 2019;175(1–2):46–50.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁸ **Freyhagen** R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. Postgrad Med. 2021;133(1):1–9.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²³⁹ **Finnerup** NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162–73.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²⁴⁰ **Goldstein** DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005;116(1–2):109–18.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²⁴¹ **Kajdasz** DK, Iyengar S, Desaiah D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clin Ther. 2007;29(Suppl):2536–46.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²⁴² **Sultan** A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. BMC Neurol. 2008;8:29.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²⁴³ **Moore** RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5(10):CD10902.; in: Köhler G., Eichner M., Abrahamian H., Kofler M., Sturm W., Menzel A. (2023) Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023), in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S164–S181 <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02167-7>
- ²⁴⁴ **ADA**. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37(suppl.1):S14–S80
- ²⁴⁵ **Roden** M. [Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis]. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 Suppl 2: 1–3.
- ²⁴⁶ **Hammes** HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetic retinopathy and maculopathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021;129:S64–S9.; in: Andreas Pollreisz · Vanessa Gasser-Steiner · Bianca Gerendas · Stefan Mennel · Stephan Radda · Stefan Sacu · Christoph Scholda · Ulrike Stolba · Andreas Wedrich für Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft (2023). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S195–S200 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02119-7>
- ²⁴⁷ **Cosentino** F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255–323.; in: Andreas Pollreisz · Vanessa Gasser-Steiner · Bianca Gerendas · Stefan Mennel · Stephan Radda · Stefan Sacu · Christoph Scholda · Ulrike Stolba · Andreas Wedrich für Netzhautkommission der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft (2023). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S195–S200 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02119-7>
- ²⁴⁸ Siehe auch Kapitel blutzuckersenkende Therapie
- ²⁴⁹ Siehe auch Kapitel blutdrucksenkende Therapie
- ²⁵⁰ **FuEL**, et al. Removing race from the CKD-EPI equation and its impact on prognosis in a predominantly White European population. Nephrol Dial Transplant. 2022. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac197>; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵¹ **Levey** AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604–12.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵² **Kalantar-Zadeh** K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. JAMA. 2012;307:1976–7.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>

- ²⁵³ **White SL**, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:660–70.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵⁴ **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
- ²⁵⁵ **Prischl FC**, Wanner C. Renal outcomes of antidiabetic treatment options for type 2 diabetes—A proposed MARE definition. *Kidney Int Rep.* 2018;3:1030–8.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵⁶ **Wanner C**, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1801–2.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵⁷ **Wivioott SD**, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵⁸ **Marso SP**, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁵⁹ **Gerstein HC**, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:131–8.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁶⁰ **Bakris GL**, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–29.; in: Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich C. Prischl · Susanne Kaser · Sabine Horn · Marlies Antlanger · Bernhard Paulweber · Felix Aberer · Johanna Brix · Daniel Cejka · Harald Stingl · Alexandra Kautzky-Willer · Sabine Schmaldienst · Martin Clodi · Alexander Rosenkranz · Gert Mayer · Rainer Oberbauer · Marcus Säemann. (2023). Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023); in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S182–S194 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02147-3>
- ²⁶¹ **De Hert M**, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation 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 Erkrankungen 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
- ²⁶² **Smith M**, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 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 Erkrankungen 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
- ²⁶³ **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 Erkrankungen 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
- ²⁶⁴ **Abrahamian H**, Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- ²⁶⁵ **Welch G**, Weinger K, Anderson B, Polonsky WH. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. *Diabet Med.* 2003;20:69–72.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C.,

- Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- 266 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 Erkrankungen 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
- 267 SullivanMD**, O'ConnorP, FeeneyP, et.al. Depression predicts 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 Erkrankungen 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
- 268 Anderson RJ**, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults 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 Erkrankungen 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
- 269 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 Erkrankungen 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
- 270 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 Erkrankungen 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
- 271 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 Erkrankungen 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
- 272 Ali S**, Stone A, Peters L, Davies J, 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 Erkrankungen 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
- 273 SullivanMD**, O'ConnorP, FeeneyP, et.al. Depression predicts 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 Erkrankungen 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
- 274 WhooleyMA**, AvinsAL, MirandaJ, et.al. Case-finding instrument for depression. 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 Erkrankungen 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
- 275 HautzingerM**, Keller F, KühnerC. BeckDepressions-Inventar(BDI-II). Revision. FrankfurterM: HarcourtTestServices; 2006.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- 276 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 Erkrankungen 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;
- 277 WhooleyMA**, AvinsAL, MirandaJ, et.al. Case-finding instrument for depression. 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 Erkrankungen 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
- 278 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 Erkrankungen 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
- 279 CorrellCU**, Detraux J, Lepeleire J, DeHertM. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry.2015;14:119–36.; in:

- Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- ²⁸⁰ **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 Erkrankungen 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
- ²⁸¹ **LudmanE**, KatonW, RussoJ, et al. Pancrepisodes among patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28:475–81.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- ²⁸² **Young-HymanDL**, DavisCL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:683–9.; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer A., Rießland-Seifert A., Fasching P., Ebenbichler C., Kautzky a., Hofmann P., Toplak H., Psychische Erkrankungen 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
- ²⁸³ **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 Erkrankungen 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
- ²⁸⁴ **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 Erkrankungen 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
- ²⁸⁵ **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 Erkrankungen 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
- ²⁸⁶ **Norris SL**, EngelgaumMM, NarayanKM. Effectiveness of 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 Erkrankungen 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
- ²⁸⁷ **Roberts SE**, Goldacre MJ, Neil HA. Mortality in young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ.* 2004;328(7442):741–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.741>. in: Abrahamian H., Kautzky-Willer, A.; Rießland- Seifert, A., Lebherz-Eichinger, D., Fasching, P., Ebenbichler, C., Kautzky, A., Toplak, H., (2023). Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023). in: Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis, Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023. In: Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S225–S236 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02117-9>
- ²⁸⁸ **von Mach MA**, Gauer M, Meyer S, et al. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(2):51–6.<https://doi.org/10.5414/cpp44051>; in: Abrahamian H., Kautzky-Willer, A.; Rießland- Seifert, A., Lebherz-Eichinger, D., Fasching, P., Ebenbichler, C., Kautzky, A., Toplak, H., (2023). Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023). in: Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis, Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023. In: Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S225–S236 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02117-9>
- ²⁸⁹ **Kassebaum NJ**, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marques W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014; 93: 1045–1053.
- ²⁹⁰ **Löe H.** Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993; 16: 329–334.
- ²⁹¹ **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.
- ²⁹² **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.
- ²⁹³ **Preshaw PM**, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilia K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55: 21–31.
- ²⁹⁴ **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.
- ²⁹⁵ **Mealey BL**, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol.* 2000 2007; 44: 127–153.
- ²⁹⁶ **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.
- ²⁹⁷ **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.
- ²⁹⁸ **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.

-
- ²⁹⁹ **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.
- ³⁰⁰ **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.
- ³⁰¹ **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.
- ³⁰² **Wiviott** SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>; in: Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Martina Rauner · Judith Haschka · Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Peter Pietschmann. (2023). Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft; in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S207–S224 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02118-8>
- ³⁰³ **Heerspink** HJL, v. Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>; in: Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Martina Rauner · Judith Haschka · Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Peter Pietschmann. (2023). Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft; in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S207–S224 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02118-8>
- ³⁰⁴ **Hajhashemy** Z, Rouhani P, Saneei P. Dietary calciumintake in relation to type-2 diabetes and hyperglycemia in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Sci Rep. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05144-8>; in: Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Martina Rauner · Judith Haschka · Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Peter Pietschmann. (2023). Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft; in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S207–S224 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02118-8>
- ³⁰⁵ **Ferrari** SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int. 2018;29(12):2585–96. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>; in: Christian Muschitz · Alexandra Kautzky-Willer · Yvonne Winhofer · Martina Rauner · Judith Haschka · Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Peter Pietschmann. (2023). Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2023). Gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft; in: ÖDG Leitlinie „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis“ (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023). Wien Klin Wochenschr (2023) 135 (Suppl 1):S207–S224 <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02118-8>