

Diplomarbeit

**Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch orale
und parenterale Antidiabetika bei der Therapie des
Diabetes mellitus Typ II von Erwachsenen**

**Darstellung und Begründung des leitliniengerechten
Einsatzes von oralen Antidiabetika mit Schwerpunkt auf die
neuen oralen Antidiabetika, DDP-4 Hemmer, SGLT2-Hemmer,
sowie die parenteralen GLP-1 Rezeptor Agonisten**

eingereicht von

Melanie Lanz-Schlager

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Dozⁱⁿ. Mag^a. Drⁱⁿ.rer.nat. Petra Luschnig

Graz, 20.11.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.11.2023

Melanie Lanz-Schlager eh.

Danksagungen

Ich möchte mich vielmals bei Priv.-Doziⁱⁿ. Mag^a. Drⁱⁿ.rer.nat. Petra Luschnig bedanken, für die engagierte Betreuung und Unterstützung beim Verfassen meiner Diplomarbeit.

Im Zuge dieser Arbeit möchte ich weiters einen großen Dank an meine Eltern Kurt und Renate Lanz-Schlager aussprechen, welche mich während meiner Ausbildung stets unterstütz und mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an meine leider bereits verstorbenen Großeltern Mathilde und Franz Reindl sowie Franziska und Franz Lanz-Schlager, welche mir nahegebracht haben, dass man mit Fleiß und Begeisterung alle Ziele erreichen kann.

Nicht zuletzt gilt auch ein großer Dank meiner Schwester Silvia Lanz-Schlager, welche mich bei meinem Weg begleitet hat und mir immer helfend zur Seite stand.

Zusammenfassung

Einleitung:

Bei Diabetes mellitus Typ II handelt es sich um eine in der Gesellschaft sehr präsente Erkrankung, welche mit über 90 % den Großteil der weltweit 537 Millionen (Jahr 2021) Diabetes mellitus Patient*innen ausmacht. Auch für die Zukunft wird von einem weiteren Anstieg der Zahlen ausgegangen. Diese Erkrankung kann in ihrem Verlauf sowohl zu einer Vielzahl an akuten Komplikationen als auch Folgeerkrankungen führen, welche es gilt durch eine frühzeitige Diagnostik festzustellen sowie durch eine adäquate Therapie zu behandeln und somit die Morbidität der Patient*innen zu reduzieren. Daher erfolgt im Rahmen dieser Diplomarbeit die nähere Beleuchtung dreier antidiabetischer Wirkstoffgruppen, welche mit den Natrium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren und Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Hemmern zur oralen als auch durch Glukagon-ähnliches Peptid-1 (GLP-1) Rezeptor Agonisten zur parenteralen Therapie des Diabetes mellitus Typ II in Österreich zur Verfügung stehen.

Material, Methoden:

Im Zuge einer Literaturrecherche erfolgte die Betrachtung der DPP-4 Hemmer, SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten, um die Eigenschaften als auch Wirkmechanismen der Antidiabetika und ihren Einfluss auf den Blutzuckerspiegel herauszuarbeiten und anschließend einen Vergleich hinsichtlich ihrer Effektivität zur Senkung des Blutglukosespiegels sowie ihrer Sicherheit vorzunehmen.

Ergebnisse:

Neben den stets bei allen Patient*innen als Grundlage anzustrebenden nicht pharmakologischen Therapiemaßnahmen, wie Diabetesschulung und Lebensstilmodifikation, stehen zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ II eine Vielzahl an unterschiedlichen Wirkstoffgruppen mit verschiedenen Ansätzen zur Senkung des Blutzuckerspiegels zur Verfügung. Zu den neueren oral zu verabreichenden Antidiabetika zählen zum einen die DPP-4 Hemmer, welche über die Hemmung der DPP-4 in den Inkretinmechanismus der Glukosestoffwechselregulation eingreifen und so zu einer Senkung des

Blutzuckerspiegels führen. Die ebenso oral einzunehmenden SGLT2-Inhibitoren wirken über die Inhibierung des SGLT2 in der Niere und führen somit zum Verlust von Glukose über den Harn. Die GLP-1 Rezeptor Agonisten sind im Gegensatz fast ausschließlich, bis auf eine Ausnahme, parenteral durch subkutane Injektion zu verabreichen und greifen ebenfalls in den Inkretinmechanismus durch Applikation von Analoga des GLP-1 Hormons ein, wodurch sie für eine Reduktion des Blutglukosespiegels sorgen.

Diskussion:

Bezüglich aller drei genauer betrachteten Wirkstoffgruppen erfolgten im Verlauf der vergangenen Jahre zahlreiche Untersuchungen. Es fanden sowohl Evaluierungen hinsichtlich ihrer Effektivität zur Senkung des Blutzuckerspiegels als auch ihrer Sicherheit bei der Anwendung statt. Je nach Wirkstoffgruppe konnten dadurch besondere Eigenschaften wie zum Beispiel Effekte auf das Gewicht oder kardiovaskuläre und renale Endpunkte entdeckt werden, welche über das Maß der lediglich sicheren Anwendung hinausgehen. Diese Erkenntnisse konnten in das Therapieschema der Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II der Österreichischen Diabetes Gesellschaft eingearbeitet und somit neue Möglichkeiten zur gezielten individuell anpassbaren Therapie geschaffen werden.

Abstract

Introduction:

Type II diabetes mellitus is a very present disease in society, which accounts for over 90 % of the 537 million people worldwide (year 2021) affected by diabetes mellitus. A further increase in numbers is also expected in the future. During its course, this disease can lead to a number of acute complications as well as secondary diseases, which must be determined through early diagnosis and treated with adequate therapy, so that the morbidity of the patients can be reduced. Therefore, as part of this diploma thesis, three anti-diabetic drug groups available in Austria are examined in more detail, composed of SGLT2-inhibitors and DPP-4 inhibitors for oral treatment, as well as GLP-1 receptor agonists for parenteral therapy of type II diabetes mellitus.

Materials, Methods:

In the course of a literature research, the DPP-4 inhibitors, SGLT2-inhibitors and GLP-1 receptor agonists were examined in order to work out the characteristics and mechanisms of action and their influence on blood sugar levels, as well as compared with regard to their effectiveness in reducing blood glucose levels and their safety.

Results:

In addition to the non-pharmacological therapeutic measures that all patients should preserve as a foundation, such as diabetes education and lifestyle modification, a large number of different groups of drugs, with diverse approaches to lowering blood sugar levels, are available for therapy of type II diabetes mellitus. The newer antidiabetics that can be administered orally include the DPP-4 inhibitors, which intervene in the incretin mechanism of glucose metabolism regulation by inhibiting DPP-4 and thus lead to a reduction in blood sugar levels. The SGLT2-inhibitors, which can also be taken orally, work by inhibiting the SGLT2 in the kidney and conduct to the loss of glucose through the urine. In contrast, the GLP-1 receptor agonists are almost exclusively administered parenterally by subcutaneous injection, with one exception. They also intervene in the incretin mechanism by

applying analogues of the GLP-1 hormone and ensure a reduction in blood glucose levels.

Discussion:

Over the past few years numerous studies have been carried out regarding all three groups of antidiabetics. Evaluations have taken place regarding their effectiveness in lowering blood sugar levels and their safety for use. Depending on the class of antidiabetics, special characteristics such as effects on the weight or cardiovascular and renal endpoints could be discovered, which go beyond the scope of merely safe use. These findings already could be incorporated into the therapeutic regime of the guideline for the treatment of type II diabetes mellitus of the Austrian Diabetes Society and create new opportunities for targeted individually adaptable therapy.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Inhaltsverzeichnis	8
Abkürzungen und deren Erklärungen	11
Abbildungsverzeichnis	14
Tabellenverzeichnis	15
1 Einleitung	16
1.1 Regulierung des Glukosestoffwechsels	16
1.1.1 Insulin.....	17
1.1.2 Glukagon.....	21
1.1.3 Inkretinhormone	23
1.2 Krankheitsbild des Diabetes mellitus	23
1.2.1 Definition	23
1.2.2 Epidemiologie.....	23
1.2.3 Klassifikation des Diabetes mellitus.....	24
1.2.3.1 Diabetes mellitus Typ I	24
1.2.3.2 Diabetes mellitus Typ II	25
1.2.3.3 Diabetes mellitus Typ III	25
1.2.3.4 Diabetes mellitus Typ IV.....	26
1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ II	26
1.2.4.1 Genetische Faktoren	26
1.2.4.2 Umweltbedingte Faktoren.....	26
1.2.5 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ II.....	27
1.2.5.1 Sekretionsstörung von Insulin.....	28
1.2.5.2 Insulinresistenz.....	28
1.2.5.3 Weitere an der Pathogenese beteiligte Mechanismen	29
1.2.6 Klinische Präsentation des Diabetes mellitus Typ II.....	29
1.2.7 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ II	30
1.2.7.1 Nüchternglukose (venös).....	31
1.2.7.2 Gelegenheitsglukose	31

1.2.7.3	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).....	31
1.2.7.4	Hämoglobin A _{1c} (HbA _{1c}).....	32
1.2.8	Akutkomplikationen des Diabetes mellitus Typ II	33
1.2.8.1	Diabetische Ketoazidose	34
1.2.8.2	Hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand.....	34
1.2.8.3	Hypoglykämie.....	35
1.2.9	Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ II	35
1.2.9.1	Makroangiopathie	35
1.2.9.2	Mikroangiopathien	36
1.2.9.2.1	Diabetische Nephropathie	36
1.2.9.2.2	Diabetische Retinopathie	38
1.2.9.2.3	Diabetische Neuropathie.....	39
1.2.9.2.4	Diabetisches Fußsyndrom	41
1.2.9.3	Weitere Folgeerkrankungen	42
2	<i>Material & Methoden</i>	43
2.1	Literaturrecherche	43
2.2	Datenanalyse	43
3	<i>Ergebnisse</i>	44
3.1	Nichtmedikamentöse Therapieansätze als Basis	44
3.1.1	Ernährung, körperliche Aktivität und Körpergewicht	44
3.1.2	Rauchen und Alkohol	45
3.1.3	Diabetesschulung.....	45
3.2	Pharmakologische Therapie	46
3.2.1	Wirkstoffe zur oralen antihyperglykämischen Therapie.....	46
3.2.1.1	DPP-4 Hemmer	46
3.2.1.1.1	Wirkstoffe.....	46
3.2.1.1.2	Pharmakodynamik	48
3.2.1.1.3	Pharmakokinetik	49
3.2.1.1.4	Nebenwirkungen.....	50
3.2.1.1.5	Kontraindikationen	50
3.2.1.1.6	Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten.....	50
3.2.1.1.7	Studien	51
3.2.1.2	SGLT2-Hemmer	53
3.2.1.2.1	Wirkstoffe.....	53

3.2.1.2.2	Sodium-glucose cotransporter	55
3.2.1.2.3	Pharmakodynamik	56
3.2.1.2.4	Pharmakokinetik	57
3.2.1.2.5	Nebenwirkungen	58
3.2.1.2.6	Kontraindikationen	59
3.2.1.2.7	Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten.....	59
3.2.1.2.8	Anwendung.....	59
3.2.1.2.9	Studien	60
3.2.1.3	Weitere orale Antidiabetika.....	63
3.2.2	Nicht orale Wirkstoffe zur Blutzuckerspiegelsenkung.....	64
3.2.2.1	GLP-1 Rezeptor Agonisten.....	64
3.2.2.1.1	Wirkstoffe.....	64
3.2.2.1.2	Pharmakodynamik	65
3.2.2.1.3	Pharmakokinetik	66
3.2.2.1.4	Nebenwirkungen	67
3.2.2.1.5	Kontraindikationen	67
3.2.2.1.6	Anwendung.....	68
3.2.2.1.7	Kombinationsmöglichkeiten	68
3.2.2.1.8	Studien	68
3.3	Vergleich von DPP-4 Hemmern, SGLT2-Hemmern und GLP-1	
	Rezeptor Agonisten	73
3.3.1	Effizienz.....	73
3.3.1.1	HbA _{1c}	73
3.3.1.2	Körpergewicht	74
3.3.1.3	Blutdruck	75
3.3.2	Sicherheit	75
3.3.2.1	Kardiovaskuläre Effekte.....	75
3.3.2.2	Renale Effekte.....	76
3.3.2.3	Hypoglykämie.....	76
3.4	Klinischer Einsatz der Antidiabetika.....	76
4	<i>Diskussion</i>.....	79
	Literaturverzeichnis	83

Abkürzungen und deren Erklärungen

ABI	<i>Ankle-Brachial-Index</i>
ACE	<i>Angiotensin converting Enzyme</i>
Acetyl-CoA	<i>Acetyl-Coenzym A</i>
AGEs	<i>Advanced glycation end products</i>
ATP	<i>Adenosintriphosphat</i>
A-Zellen	<i>Alpha-Zellen</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
B-Zellen	<i>Beta-Zellen</i>
Ca ²⁺	<i>Calcium</i>
cAMP	<i>zyklisches Adenosinmonophosphat</i>
DNE	<i>Diabetic Neuropathy Examination Score</i>
DNS	<i>Diabetic Neuropathy Symptom Score</i>
DPP-4	<i>Dipeptidylpeptidase-4</i>
D-Zellen	<i>Delta-Zellen</i>
eGFR	<i>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GAD	<i>Glutamatdecarboxylase</i>
GIP	<i>glukoseabhängiges insulinotropes Peptid</i>
GLP-1	<i>Glukagon-ähnliches Peptid-1</i>
GLUT2	<i>Glukosetransporter 2</i>
GLUT4	<i>Glukosetransporter 4</i>
GSK3	<i>Glykogensynthasekinase 3</i>
HbA _{1c}	<i>Hämoglobin A_{1c}</i>
HFpEF	<i>Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion</i>
HFrEF	<i>Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</i>
HHS	<i>hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand</i>
HIV	<i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IGF-2	<i>Insulin-like growth factor-2</i>

IgG4.....	<i>Immunglobulin G4</i>
IGT.....	<i>Impaired glucose tolerance</i>
IR-A.....	<i>Insulinrezeptor-A</i>
IR-B.....	<i>Insulinrezeptor-B</i>
IRS.....	<i>Insulin-Rezeptor-Substrat</i>
K ⁺	<i>Kalium</i>
KHK.....	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LADA.....	<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>
LAR.....	<i>Long acting release</i>
MACE.....	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MAP-Kinase.....	<i>Mitogen-aktivierte Phosphorylase-Kinase</i>
MEN 2.....	<i>Multiple endokrine Neoplasie vom Typ II</i>
mRNA.....	<i>messenger-Ribonukleinsäure</i>
NADPH.....	<i>Nicotinamidadenindinukleotidphosphat</i>
NF κ B.....	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i>
NO.....	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NPDRP.....	<i>nicht proliferative diabetische Retinopathie</i>
oGTT.....	<i>oraler Glukosetoleranztest</i>
pAVK.....	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PDE3B.....	<i>Phosphodiesterase 3B</i>
PDK1.....	<i>3-Phosphoinositol-abhängige Proteinkinase 1</i>
PDRP.....	<i>proliferative diabetische Retinopathie</i>
PI3.....	<i>Phosphatidyl-Inositol 3</i>
PIP ₂	<i>Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphat</i>
PIP ₃	<i>Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat</i>
PKA.....	<i>Proteinkinase A</i>
PKB.....	<i>Proteinkinase B</i>
PKC.....	<i>Proteinkinase C</i>
PLC β	<i>Phospholipase Cβ</i>
RAAS.....	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
SGLT.....	<i>Sodium-glucose cotransporter</i>
SGLT1.....	<i>Sodium-glucose cotransporter 1</i>
SGLT2.....	<i>Sodium-glucose cotransporter 2</i>
SNAC.....	<i>Natrium N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)caprylat</i>

TOR-Kinase.....*Target of rapamycin-Kinase*
VEGF.....*Vascular endothelial growth factor*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Synthese und Struktur von Insulin (modifiziert nach Abb. 11.32 in (6), Abb. 4.8 in (5))	17
Abbildung 2 Ausschüttung von Insulin (modifiziert nach Abb. 21.13 in (7), Abb. 11.33 in (6)).....	19
Abbildung 3 Chemische Strukturformel von Vildagliptin (modifiziert nach Fig. 2 in (89)).....	46
Abbildung 4 Chemische Strukturformel von Saxagliptin (modifiziert nach Fig. 2 in (89)).....	46
Abbildung 5 Chemische Strukturformel von Alogliptin (modifiziert nach Fig. 2 in (89)).....	47
Abbildung 6 Chemische Strukturformel von Linagliptin (modifiziert nach Fig. 2 in (89)).....	47
Abbildung 7 Chemische Strukturformel von Sitagliptin (modifiziert nach Fig. 2 in (89)).....	47
Abbildung 8 Chemische Strukturformel von Dapagliflozin (modifiziert nach Fig. 1 in (132)).....	54
Abbildung 9 Chemische Strukturformel von Ertugliflozin (modifiziert nach Fig. 1 in (132)).....	54
Abbildung 10 Chemische Strukturformel von Empagliflozin (modifiziert nach Fig. 1 in (132)).....	54
Abbildung 11 Reabsorption von Glukose aus dem Primärharn (modifiziert nach Figure 5 in (131)).....	56
Abbildung 12 Therapieschema des Diabetes mellitus Typ II (modifiziert nach Abb. 1 in (4)).....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grenzwerte zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus (modifiziert nach Tab. 2 in (27))	33
Tabelle 2 Stadien- und Risikoeinteilung der diabetischen Nephropathie (modifiziert nach Abb. 1 in (43))	38
Tabelle 3 Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen DPP-4 Inhibitoren (modifiziert nach Table 2 in (91) mit (90)).....	48
Tabelle 4 Dosisanpassung von DPP-4 Hemmern bei Niereninsuffizienz (modifiziert nach Table 1 in (101)).....	49
Tabelle 5 Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen SGLT2-Hemmer (modifiziert nach Table 1 in (133) mit (90)).....	55
Tabelle 6 Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen GLP-1 Rezeptor Agonisten (modifiziert nach Table 1 in (176) mit (90))	65
Tabelle 7 Gewichtsverlust durch GLP-1 Rezeptor Agonisten (modifiziert nach Table 1 in (197))	72

1 Einleitung

151 Millionen Betroffene im Jahr 2000, 285 Millionen im Jahr 2010, 537 Millionen im Jahr 2021 – hierbei handelt es sich um die kalkulierten, steigenden Zahlen der Internationalen Diabetes Föderation für die weltweit an Diabetes mellitus erkrankten Personen zwischen dem 20. bis 79. Lebensalter (1). Die im Jahr 2021 getroffene Prognose für das Jahr 2045 geht von einem weiteren Anstieg auf rund 783 Millionen Betroffene aus (1). Für den Großteil der Fälle, genauer gesagt über 90 %, ist dabei der Diabetes mellitus Typ II, auf welchen in dieser Arbeit näher eingegangen wird, ursächlich (1). Dieser starke Anstieg der Prävalenz ist neben einer Zunahme von ungesunden Lebensweisen, Übergewicht und erhöhter Lebenserwartung allerdings auch auf eine Verlängerung der Lebenszeit durch eine adäquate Therapie zurückzuführen (1). Die Typ II Diabetes mellitus Erkrankung geht mit einer hohen Morbidität auf Grund zahlreicher Komplikationen, wie zum Beispiel Mikro- und Makroangiopathien und somit einer enormen Belastung des Gesundheitswesens einher (2,3). Zur Einleitung einer adäquaten Behandlung und Therapie der Erkrankung stehen in Österreich die Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft zur Verfügung (4). Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgt die Herausarbeitung des Stellenwerts und der Vergleich der oralen Antidiabetika DPP-4 Hemmer und SGLT2-Hemmer sowie der parenteralen GLP-1 Rezeptor Agonisten bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ II von Erwachsenen. Hierzu wird unter anderem die Anwendungsmöglichkeit, die Beeinflussung des Blutglukosespiegels, der Einfluss auf das Körpergewicht und den Blutdruck sowie das Vorliegen von nephroprotektiven und kardioprotektiven Eigenschaften untersucht und anschließend einander gegenübergestellt.

1.1 Regulierung des Glukosestoffwechsels

Um eine Homöostase der Plasmaglukosekonzentration mit Zielwerten um ca. 80-130mg/dl bzw. 4,4-7,2mmol/l zu gewährleisten, erfolgt bei gesunden Menschen eine effiziente Regulierung durch zahlreiche Hormone und Faktoren (5).

1.1.1 Insulin

Synthese und Struktur:

Insulin entspricht einem von den Beta-Zellen (B-Zellen) des Pankreas hergestellten Peptidhormon, welches insgesamt 51 Aminosäuren aufweist und strukturell in zwei Ketten mit jeweils 21 Aminosäuren (A-Kette) und 30 Aminosäuren (B-Kette), vereinigt durch zwei Disulfidbrücken, unterteilt werden kann (6,7). In den B-Zellen der Langerhans-Inseln erfolgt bei der Synthese im ersten Schritt die Bildung des aus einer Kette bestehendem Präproinsulin, das im Anschluss mit Hilfe einer Signalsequenz in das raue Endoplasmatische Retikulum gelangt und über Abtrennung dieser Signalsequenz, Faltung und Ausbildung der Disulfidbrücken in das Proinsulin übergeht (5–7). Die Umhüllung und vorrübergehende Lagerung des Proinsulin, als Insulin-Zink-Komplex, in Granula erfolgt durch den Golgi-Apparat (6,7). Bei Insulinbedarf wird das im Proinsulin enthaltene C-Peptid durch Peptidasen abgetrennt, das finale Insulin gebildet und gemeinsam mit Zink und dem abgetrennten C-Peptid freigesetzt (6,7).

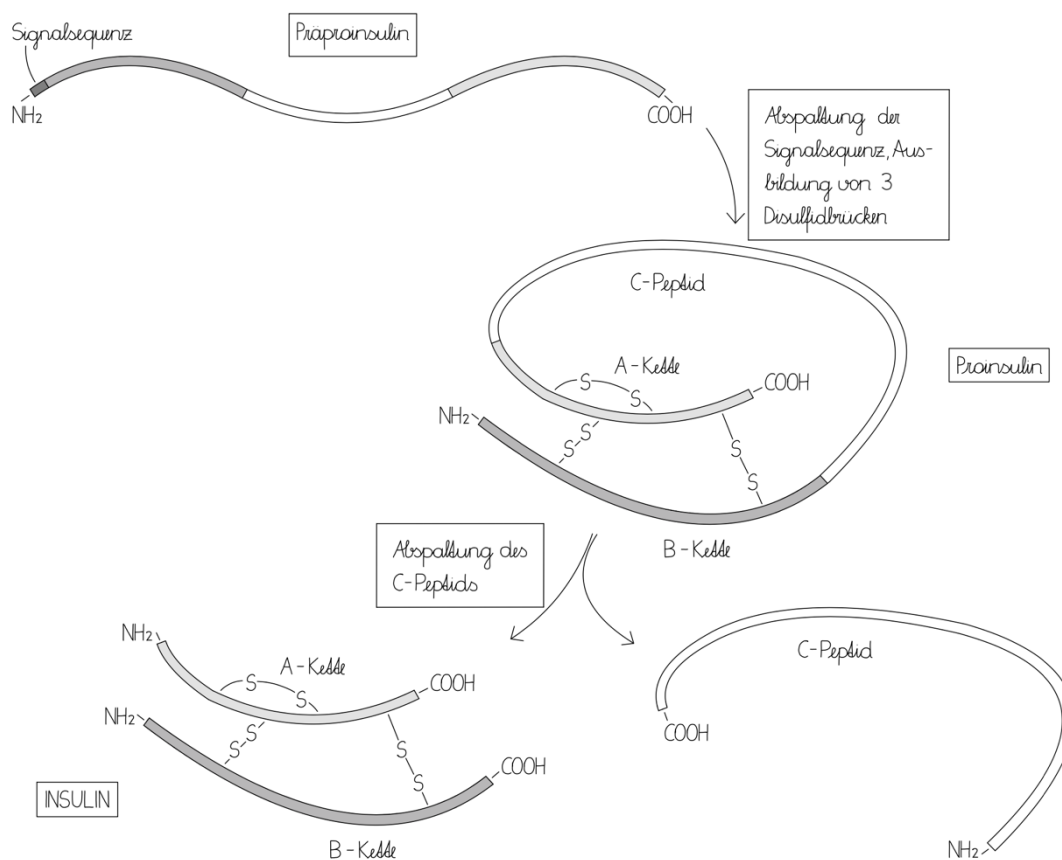


Abbildung 1 **Synthese und Struktur von Insulin** (modifiziert nach Abb. 11.32 in (6), Abb. 4.8 in (5))

Ausschüttung und Regulation:

Abhängig von der vorliegenden Glukosekonzentration im Blut erfolgt in den B-Zellen des Pankreas die nicht insulinabhängige Internalisierung von Glukose über den Glukosetransporter 2 (GLUT2) sowie die durch eine Glukokinase durchgeführte Phosphorylierung (7). Das beim weiteren regulären Abbau der Glukose über die Schritte der Glykolyse, des Citratzyklus sowie der Atmungskette generierte Adenosintriphosphat (ATP) führt zur Hemmung eines ATP-abhängigen Kalium (K^+) Kanals, was einen Anstieg von Kalium in der Zelle, eine anschließende Depolarisation der Membran und eine dadurch verursachte Öffnung von spannungsabhängigen Calcium (Ca^{2+}) Kanälen bedingt (5–7). Durch den Einstrom von Ca^{2+} wird schließlich die Freisetzung von Insulin aus den sekretorischen Granula in das Blut ausgelöst (5–7). Da in diesen Zellen jedoch auch weitere Vorgänge den ATP-Spiegel steigern können, werden noch zusätzlich beeinflussende Faktoren diskutiert (7). Die Insulinausschüttung wird grundlegend in eine basale Insulinsekretion, welche von der Nahrungszufuhr unabhängig ist, und eine induzierte Insulinsekretion, welche primär mit der Aufnahme von Nahrung zusammenhängt unterteilt (6,7). Steigt die Konzentration von Glukose im Blut über 100mg/dl an wird ein biphasischer Sekretionsvorgang von Insulin ausgelöst, mit einer raschen ersten Phase und der nach 60 Minuten ihr Maximum erreichenden, längeren zweiten Phase (5). Aber auch noch andere Faktoren wie Aminosäuren, freie Fettsäuren, ein Tonusanstieg des Parasympathikus, die Wirkung von Adrenalin an β_2 -Rezeptoren und Hormone des Gastrointestinaltrakts aus den K- und L-Zellen wie zum Beispiel das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) oder GLP-1 haben einen fördernden Effekt auf die Insulinfreisetzung, was vor allem auf der Steigerung der Exozytose in Folge von Zunahme des zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Spiegels, Aktivierung von Proteinkinase A (PKA) und Phospholipase C β (PLC β) beruht (5,6). Somatostatin und der Tonusanstieg des Sympathikus rufen hingegen einen hemmenden Effekt hervor (6,7).

Abgebaut wird das Insulin mit einer Halbwertszeit von ca. 5 Minuten zu einem großen Teil in Lysosomen der Leber, wobei der Komplex aus Rezeptor und Hormon zunächst durch Internalisierung aufgenommen wird (6,7).

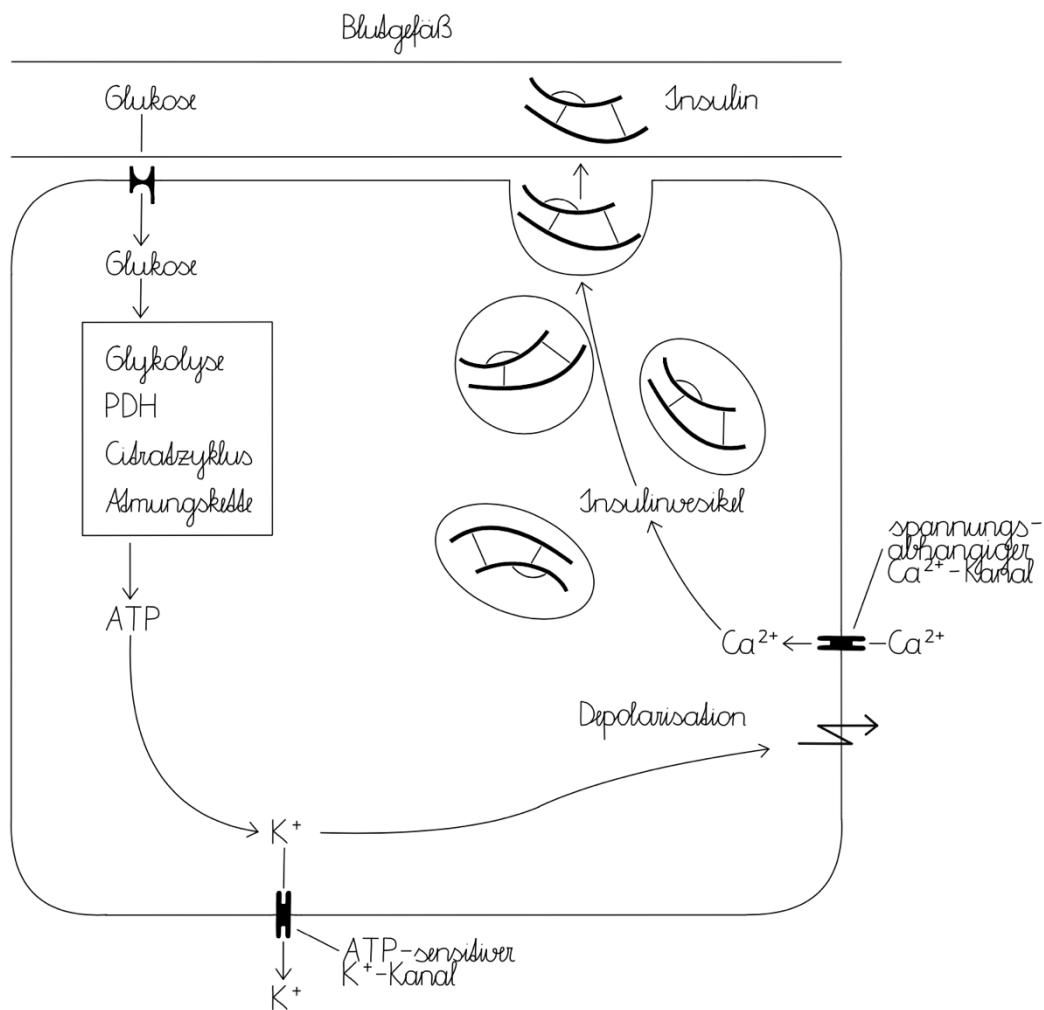


Abbildung 2 **Ausschüttung von Insulin** (modifiziert nach Abb. 21.13 in (7), Abb. 11.33 in (6))

Grundlegende Wirkung:

Insulin zeigt neben der wichtigen Wirkung auf Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur auch einen generellen Effekt auf einen Großteil der Zellen und hat neben der Hauptfähigkeit zur Senkung des Blutglukosespiegels auch noch eine bedeutende anabole Wirkung (5,7). Das Hormon bindet hierzu an den Insulinrezeptor, welcher einen Typ-1-Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Aktivität darstellt und durch zwei außerhalb der Zelle lokalisierten α -Ketten und zwei durch die Zellmembran reichende β Ketten gebildet wird (5–7). Es wird zwischen dem eher die Zellteilung anregenden Insulinrezeptor A (IR-A) und dem stärker für Stoffwechsel bedingte Vorgänge zuständigen und als klassisch bezeichneten

Insulinrezeptor B (IR-B), die durch alternatives Spleißen der messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) entstehen, differenziert (6). Die Bindungsaffinität von Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) ist zum IR-B weniger stark als die von Insulin, während sie beim IR-A keinen großen Unterschied aufweist (7). Die nach Bindung an die beiden Insulinrezeptoren startende Signaltransduktion stellt einen sehr komplizierten Vorgang dar, an deren Beginn die Autophosphorylierung und somit Aktivierung der Kinasedomänen steht (5,6). In weiterer Folge werden Bindungsstellen für phosphotyrosinbindende Proteine durch weitere Phosphorylierung im Rezeptor befindlicher Tyrosinreste generiert (6). Als wichtigste phosphotyrosinbindende Proteine im Zusammenhang mit Insulin gelten die sechs Insulin-Rezeptor-Substrate (IRS), wobei IRS-1 das relevanteste darstellt (5,7). Bei der weiteren Signaltransduktion werden anschließend zwei essentielle Pfade unterschieden (7). Der RAS-Signalweg ist durch schrittweise Aktivierung des RAS-Protein, der Mitogen-aktivierten Phosphorylase-Kinase (MAP-Kinase) und zellproliferativen Genen im Zellkern vor allem für das Wachstum und die Proliferation der Zelle verantwortlich (7). Den zweiten wichtigen Pfad stellt der Phosphatidylinositol 3 (PI3)-Kinase-Proteinkinase B (PKB)-Signalweg dar (6,7). Hier wird an der Zellmembran über eine IRS-1 induzierte Aktivierung der PI3-Kinase die Erzeugung von Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat (PIP_3) aus Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) angeregt, welches die PKB dazu bringt an der Zellmembran zu erscheinen und eine Phosphorylierung und Aktivierung dieser durch die 3-Phosphoinositol-abhängige Proteinkinase 1 (PDK1) ermöglicht (5–7). Neben ihrer Einflüsse auf die Prozesse des Wachstums durch Förderung der Einleitung der Translation und der Target of rapamycin-Kinase (TOR-Kinase) ist die PKB von großer Bedeutung für die metabolische Wirkung von Insulin und stellt somit eines der bedeutendsten Zahnräder in dieser Signaltransduktion dar (6). Einige wichtige Effekte durch die Phosphorylierung der PKB sind die Senkung des cAMP-Spiegel an Hand der Aktivierung der Phosphodiesterase 3B (PDE3B), die Inaktivierung der Glykogensynthasekinase 3 (GSK3) und damit ein Verlust der Suppression auf die Glykogensynthase sowie eine durch weitere Vorgänge unterstützte Integration von Glukosetransporter 4 (GLUT4), durch Verschmelzung von Vesikeln, in die Zellmembran (6,7). Ein durch Insulin unabhängiger Einbau von GLUT4 in die

Zellmembran der Skelettmuskelzellen ist weiters auch durch Muskelarbeit, welche zur Aktivierung der AMP-Kinase führt, anregbar (5).

Man kann die stoffwechselbezogene Wirkung von Insulin somit in schnell und langsam einsetzende Effekte gliedern (6,8). Zu den schnell erreichbaren Wirkungen zählt neben der Senkung des Blutglukosespiegels durch Aufnahme von Glukose in Skelettmuskelzellen und Fettzellen über GLUT4 und in die Leber großteils mittels GLUT2 auch die Verarbeitung der Glukose in den Skelettmuskeln und der Leber durch Anregung der Glykolyse, der Glykogensynthese und Suppression der Glykogenolyse (6). Aber auch die Fettsäuresynthese wird durch Insulin im Fettgewebe als auch in der Leber durch gesteigertes Bereitliegen von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) sowie Aktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase bei gleichzeitiger Hemmung deren Abbaus und der Lipolyse durch Abnahme des cAMP-Spiegels angeregt (6). Ein weiterer schneller Effekt durch das Insulin ist die Anregung zur Internalisierung von Aminosäuren in Zellen der Skelettmuskulatur sowie die vermehrte Aufnahme von Kalium in diese und in die Leber mit Hilfe der $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ (6). Zu den langsam einsetzenden Effekten des Insulins zählt man unter anderem die Anregung der Transkription der für den anabolen Metabolismus nützlichen Enzyme sowie die gegensätzliche Hemmung der katabol wirksamen Enzyme (6,8). Weitere zu erwähnende Effekte durch Insulin sind eine Hemmung von Neuropeptiden im Hypothalamus, welche normal den Appetit anregen würden, und eine entzündungshemmende und antithrombotische Wirkung auf die Wände der Blutgefäße (5).

1.1.2 Glukagon

Synthese und Struktur:

Das Peptidhormon Glukagon, dessen Hauptaufgabe die Anhebung des Blutglukosespiegels ist, stellt den Gegenspieler des Insulins dar (6). Es wird in den Alpha-Zellen (A-Zellen) der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet und besteht aus einer Kette mit 29 Aminosäuren (5–7). Auch hier liegt zunächst bei der Synthese ein, in sekretorischen Granula gelagertes, Präproglukagon aus 180 Aminosäuren vor, welches im Anschluss bei Bedarf je nach Gewebe weiterverarbeitet wird (7). Während in der Bauchspeicheldrüse zu einem großen Teil Glukagon entsteht,

werden mithilfe von spezifischen Proteasen im Darm sowie Gehirn Glukagon-ähnliche Peptide aus dem Präproglukagon erzeugt (6,7). Ein Abbau des Hormons erfolgt primär über proteolytische Spaltung in der Leber bei einer Halbwertszeit von etwa 5 Minuten (6,7).

Ausschüttung und Regulation:

Die Sekretion des Glukagons wird hauptsächlich durch die Reduktion des Blutglukosespiegels unter ca. 3,5mmol/l angeregt, wobei der genau zu Grunde liegende Ablauf noch nicht abschließend feststeht (5,6). Die direkte Beeinflussung der Glukagon produzierenden Zellen im Pankreas durch Glukos sowie indirekt über das Hormon Insulin und der an den A-Zellen befindlichen Insulinrezeptoren aber auch eine Regulierung über das vegetative Nervensystem durch Wahrnehmung des Blutzuckerspiegels über im Hypothalamus lokalisierte glukoseempfindliche Neurone stehen im Gespräch (6). Zusätzliche Faktoren welche die Sekretion von Glukagon veranlassen sind Katecholamine, eine Anregung des Sympathikus als auch des Parasympathikus sowie die Aufnahme der Aminosäure Arginin (6). Hemmend hingegen wirken Somatostatin, gebildet in den Delta-Zellen (D-Zellen) der Langerhans-Inseln sowie GLP-1 durch Erhöhung der Freisetzung von Insulin (5,6).

Wirkung:

Über den G-Protein-gekoppelten Glukagonrezeptor wird in der Zelle ein Anstieg des cAMP-Spiegels durch Anregung der Adenylatzyklase erreicht und somit die PKA aktiviert (5–7). Mit Hilfe dieser kann in der Leber eine Hemmung der Synthese von Glykogen und Steigerung des Glykogenabbaus erreicht werden (6). Da die Glykolyse durch das Glukagon ebenfalls supprimiert wird, erfolgt anstatt einer hepatischen Metabolisierung, die Abgabe der somit gewonnenen Glukose ins Blut mit Anstieg des Blutglukosespiegels (6). Weiters kommt es auch zur Förderung der Gluconeogenese, zum einen durch erhöhte Transkription benötigter Enzyme, zum anderen durch cAMP bedingten Abbau eines Inhibitors des Schlüsselenzyms (6).

1.1.3 Inkretinhormone

Nach der Nahrungsaufnahme von bevorzugt Kohlenhydraten kommt es aus im Dün- und Dickdarm befindlichen K-Zellen zur Ausschüttung von GIP und aus L-Zellen zur Freisetzung von GLP-1, welche anschließend die Sekretion von Insulin anregen (5). Weiters kann durch GLP-1 die Sekretion von Glukagon je nach Konzentration der Glukose gesenkt, die Sättigung im Hypothalamus angeregt und die Bewegungsfähigkeit des Magen-Darm-Traktes reduziert werden (5,6).

1.2 Krankheitsbild des Diabetes mellitus

1.2.1 Definition

Der Diabetes mellitus stellt einen Überbegriff für ätiologisch unterschiedlich bedingte, chronisch pathologische Zustände des Glukosemetabolismus dar, welche als vereinendes Charakteristikum eine chronische Erhöhung des Blutglukosespiegels aufweisen und durch Störung einer adäquaten Wirkung des Insulins und/oder einen relativen oder absoluten Mangel an Insulin bedingt sind (5,9,10).

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit wurde im Jahr 2021 die Prävalenz an Menschen zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr mit diagnostiziertem und nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus auf 537 Millionen geschätzt, was 10,5 % der genannten Personengruppe ausgemacht hat und nach Schätzungen bis zum Jahr 2045 auf 12,2 % ansteigen soll (1). Den Großteil der Erkrankten, mit etwa 90 %, macht hierbei der Diabetes mellitus Typ II aus (1). Eine geringgradig niedrigere angenommene Prävalenz lag für Frauen (10,2 %) im Vergleich zu Männern (10,8 %) vor und der Anteil an Personen, dem die Diagnose nicht bekannt war, wurde mit 44,7 % eingeschätzt (1). Dies betrifft vor allem Personen in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen, aber auch in Ländern mit hohem Einkommen haben geschätzt 28,8 % der Erkrankten keine Diagnose (1). Weiters zeigt sich eine mit dem Alter ansteigende Diabetes mellitus Prävalenz, welche unter anderem auch durch die Verlängerung der Lebenserwartung der Bevölkerung zunimmt (1). Im Gegensatz zur Prävalenz wird über die Inzidenz bei Diabetes mellitus Typ II nur wenig berichtet (1). In einem die Inzidenz untersuchenden systematischen Review zeigte sich bei

den einbezogenen Studien in 66 % der Populationen eine Stabilisierung oder Reduktion der Inzidenzrate vom Jahr 2006-2014, nachdem es in den Jahren von 1990-2005 zu einem Anstieg in diesen Populationen kam (11).

Im Jahr 2017 wurde mit Hilfe von zusammengeführten Datenquellen, bei Fehlen eines Registers, die Anzahl an Diabetes mellitus erkrankten Personen in Österreich auf ca. 515.000-809.000 geschätzt, was einem Prozentsatz von ca. 7-11 % der österreichischen Bevölkerung zu diesem Zeitpunkt entsprach und sowohl diagnostizierte (ca. 5-7 %) als auch geschätzte nicht diagnostizierte Personen (ca. 2-4 %) miteinschloss (12). Die Internationale Diabetes Föderation gab für das Jahr 2021 eine geschätzte Zahl von 447.100 Diabetes mellitus Erkrankten im Alter von 20-79 Jahren in Österreich an (1).

Für Diabetes mellitus Typ II gibt es abhängig von der Region in der die Menschen leben und der Ethik der sie angehören abweichende Inzidenzen und Prävalenzen (13). Ein hohes Risiko für die Erkrankung des Diabetes mellitus Typ II weisen unter anderem Ureinwohner Amerikas, Japaner und Hispanoamerikaner auf (13).

1.2.3 Klassifikation des Diabetes mellitus

Eine Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt anhand von 4 Typen, welche sich durch ihre zu Grunde liegenden Ursachen und ihrer Entstehung differenzieren (9,14). Die am häufigsten vorkommenden Typen stellen dabei der Diabetes mellitus Typ II und I dar, wobei in dieser Arbeit speziell auf die erst genannte Form, den Diabetes mellitus Typ II, näher eingegangen wird (5). Anzumerken ist, dass sich bei erstmaliger Vorstellung von Patient*innen eine Klassifikation zunächst auch schwierig gestalten kann und sowohl beide Diabetes Typen in jungen als auch älteren Patient*innengruppen vorkommen können (14).

1.2.3.1 Diabetes mellitus Typ I

Beim Typ I Diabetes mellitus kommt es autoimmunologisch bedingt zu einer Zerstörung von den im Pankreas befindlichen B-Zellen und zu einem daraus üblicherweise resultierenden, absoluten Mangel an Insulin (5,9,14). Hierzu zählt auch der sogenannte Latent autoimmune diabetes in adults (LADA), welcher eine spezielle Form darstellt und sich mit langsamerer Entwicklung des Insulinmangels und späterem Auftreten, nach dem 25. Lebensjahr, charakterisiert (9,14). Neben

genetischen Faktoren spielen auch Umwelteinflüsse in die Entstehung dieser Autoimmunerkrankung mit hinein, wobei letztere noch nicht genau beschrieben sind (5,15). Bei erstmalig gemessenen erhöhten Nüchternblutglukosewerten von Diabetes mellitus Typ I erkrankten Personen können in 85-90 % der Fälle ein oder mehrere Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Insulin und Thyrosinphosphatase (GAD, IAA-, IA-2- und IA-2 β A-Antikörper) festgestellt werden (15). Eine weitere sehr seltene Sonderform stellt der idiopathische Diabetes mellitus Typ I dar, welcher hauptsächlich aus Afrika und Asien stammende Menschen betrifft und keine bekannte Ätiologie aufweist (9,15).

1.2.3.2 Diabetes mellitus Typ II

Der Typ II Diabetes mellitus, auf welchen in dieser Arbeit genauer eingegangen wird, stellt mit Abstand den häufigsten Typ dar (14,15). Er beruht auf einer Abnahme der Wirkung und Störung der Sekretion von Insulin, einer Reduktion der Ausschüttung von Inkretinhormonen und zunehmender Apoptose der B-Zellen, wobei die genannten Faktoren in den Erkrankten unterschiedlich stark für die Pathologie verantwortlich sind (9). Eine zusätzliche, jedoch noch nicht ausreichend sichere, Unterteilung von Typ II Diabetes wurde anhand von genetischen Daten angestrebt und somit die Aussicht geschaffen das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und das Ansprechen auf eine Therapie vorhersagen und diese verbessern zu können (16,17). Wichtig ist auch die Unterscheidung zwischen einem Prädiabetes und der diagnostizierten Typ II Diabetes mellitus Erkrankung, auf welche etwas später noch weiter eingegangen wird (14).

1.2.3.3 Diabetes mellitus Typ III

In der Kategorie des Diabetes mellitus Typ III werden spezifische, sekundäre Diabetesformen angeführt, welche auf genetischen Schäden der Aufgabenverrichtung der B-Zellen oder Wirkung von Insulin, Pathologien der Bauchspeicheldrüse oder des endokrinen Systems, Arzneimitteln, Virusinfektionen, seltenen auftretenden autoimmunologisch veranschlagten Arten oder genetischen Syndromen beruhen (9,14,15).

1.2.3.4 Diabetes mellitus Typ IV

Hierbei handelt es sich um eine Glukosetoleranzstörung, welche im zweiten oder dritten Trimester einer Schwangerschaft festgestellt wurde und vorher nicht bestanden hat (5,14). Es kann sich hierbei um alle Arten von Diabetes handeln, deren Diagnose allerdings zum ersten Mal in der Schwangerschaft gestellt wird (5).

1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ II

Die Ursache von Diabetes mellitus Typ II schließt sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren ein, wobei für den raschen Anstieg der Erkrankten in den letzten Jahren speziell die Umweltfaktoren eine große Rolle spielten (6,13,17,18). Um der steigenden Prävalenz der Erkrankung entgegenwirken zu können, ist es daher essentiell, die zu Grunde liegenden Faktoren zu demaskieren und modifizierbare Ansatzpunkte zu etablieren (19).

1.2.4.1 Genetische Faktoren

Für Diabetes mellitus Typ II liegt häufig eine genetische Prädisposition vor, wobei bereits eine große Anzahl an assoziierten Genloci der vielschichtigen polygenetischen Erkrankung über die Jahre aufgedeckt wurde, für das genaue Verständnis diesbezüglich allerdings noch weitere Forschung benötigt wird (13,14,17). Liegt in einer Familie bei Angehörigen ersten Grades eine Typ II Diabetes mellitus Erkrankung vor besteht für Verwandte ein Risiko von bis zu 25 % ebenfalls daran oder an einer gestörten Glukosetoleranz zu erkranken (5). Sind sowohl Mutter als auch Vater betroffen steigt das Risiko für deren Kinder über das Zweifache an (5).

1.2.4.2 Umweltbedingte Faktoren

Viele Umweltfaktoren werden in Betracht gezogen einen Beitrag zur Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II zu leisten, wobei häufig noch geklärt werden muss ob diesbezüglich ein kausaler Zusammenhang besteht (18,19). Ein fortgeschrittenes Lebensalter stellt dabei einen von vielen Risikofaktoren für diese Erkrankung dar (1,14). Weiters konnte ein starker signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II beobachtet werden, wobei vor allem das erhöhte Vorkommen von

intraabdominellen, visceralen Fettgewebe und eine Gewichtszunahme im jungen Erwachsenenalter negative Auswirkungen haben (18). Je nachdem ob weitere metabolische Erkrankungen bestehen, liegt für adipöse Patient*innen somit ein stark oder weniger stark erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Typ II Diabetes vor (18). Auch die Bildung hat einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ II, so besteht ein geringeres Risiko für jene Personen mit mehr Bildungsjahren (19).

Eine Lebensführung mit wenig körperlicher Bewegung und ungesunder Ernährung wie zum Beispiel durch ausgeprägten Konsum von gesüßten Getränken und verarbeitetem Fleisch weist ebenfalls stark auf einen Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ II hin (18,20,21). Spezielle Populationen wie asiatische Amerikaner, Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner, Ureinwohner von Nordamerika und Afroamerikaner weisen zusätzlich ein erhöhtes Auftreten der Erkrankung auf (14). Häufiger kommt Diabetes mellitus Typ II auch als Teil eines metabolischen Syndroms vor, welches sich aus einer Störung der Lipoproteinfraktionen, einem Bluthochdruck und einer viszeralen Fettleibigkeit zusammensetzt (6,9,14). Liegt bei Frauen ein Polyzystisches Ovar Syndrom vor oder bestand ein Gestationsdiabetes tritt ein Diabetes mellitus Typ II ebenfalls häufiger auf (14). Medikamente wie Thiaziddiuretika, atypische Antipsychotika, Glukokortikoide und Medikamente zur Behandlung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) stehen des Weiteren in Verbindung mit einem erhöhten Auftreten von einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung (14). Ein unabhängig vom BMI bestehender signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ II konnte in einer Studie von Yuan und Mitarbeiter*innen weiters fürs Rauchen, Insomnie und den systolischen Blutdruck festgestellt werden (19).

1.2.5 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ II

Die Pathophysiologie dieser Erkrankung stellt einen komplexen Vorgang dar und beruht zum großen Teil auf der Störung der B-Zellen des Pankreas und der Insulinresistenz (13,22).

1.2.5.1 Sekretionsstörung von Insulin

Hierbei kommt es zu einer Reduktion der Insulinfreisetzung durch Störung der B-Zellen des Pankreas und einer fehlenden Möglichkeit einen adäquaten Blutglukosespiegel aufrecht zu erhalten (13). Während bisher ein Untergang der B-Zellen als Ursache im Raum stand, wird nun eine Störung mit eventuellem Verlust der Integrität und reibungslosen Kommunikation der Langerhans-Inselzellen durch toxischen Stress vermutet (13). Dieser wird durch Hyperlipidämie und Hyperglykämie bei hyperkalorischer Ernährung verursacht und stört die Insulin- und Glukagon-Sekretion (13). Es wird darunter die sogenannte Glukose- und Lipotoxizität verstanden, welche bei chronisch gesteigerten Konzentrationen auftritt (5). Bei der Dysfunktion der B-Zellen sind weiters auch Störungen anzumerken, welche die Bildung von Insulin und dessen Vorläufer als auch die Mechanismen der Sekretion betreffen (13).

1.2.5.2 Insulinresistenz

Die Wirkung von Insulin in den Geweben wird durch unterschiedliche Mechanismen beeinflusst und herabgesetzt (13). Eine Verstärkung der Insulinresistenz ergibt sich durch eine am Insulinrezeptor und den IRS stattfindende gesteigerte Phosphorylierung von Serin/Threonin und eine daraus schließende Abnahme der Thyrosinphosphorylierung (8). Dies wird durch eine von metabolischen Zwischenprodukten verursachte Proteinkinase C (PKC) Aktivierung auf Grund steigender zirkulierender Fettsäuren, vermehrtem Vorliegen von Lipiden in Leber und Muskeln sowie übermäßiger Nahrungsaufnahme bedingt (8). Ein weiterer Faktor der zu einer Verschlechterung der Insulinresistenz führt, ist die vermehrte Freisetzung von Zytokinen und die Aktivierung ihrer Rezeptoren bei Erhöhung des Fettgewebsanteil (8). Ebenfalls die Insulinresistenz beeinflussend sind sowohl aromatische als auch verzweigtkettige Aminosäuren, wobei diese Wirkung wiederum über eine Änderung der Phosphorylierung von Serin/Threonin der IRS vermutet wird (8).

Im Fettgewebe freigesetzte und auf unterschiedliche Weise wirkende Adipokine greifen auch in die komplexe Insulinvermittlungskette ein und modulieren diese, was auf den großen Stellenwert dieses Gewebes für die Erkrankung hindeutet (5,13).

Zusätzlich können Katecholamine und Glukokortikoide einen additiven Effekt zur Insulinresistenz bei übermäßigem Vorliegen auf Grund ihrer gegenteiligen Wirkung zu Insulin leisten (23). Die Resistenz von Geweben gegenüber Insulin führt schließlich in der Leber zu einer Abnahme der Produktionshemmung von Glukose, in den Muskelzellen zu einer Reduktion der speziell nach Mahlzeiten auftretenden insulinbedingten Aufnahme von Glukose und im Fettgewebe kommt es zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Hemmung der Lipolyse, wodurch die Zahl an freien Fettsäuren zunimmt (5). Eine Insulinresistenz kann durch Steigerung der Insulinbildung der B-Zellen bis zu einem gewissen Punkt im Anfangsstadium ausgeglichen werden (6).

1.2.5.3 Weitere an der Pathogenese beteiligte Mechanismen

Die Beeinträchtigung des Inkretineffekts durch GIP und GLP-1 bei Personen mit Diabetes mellitus Typ II steht ebenfalls im Verdacht an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt zu sein (24,25). Auch vom Darmmikrobiom wird durch Dysbakterie ein Einfluss auf die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II vermutet, wobei noch genauere Untersuchungen bezüglich der spezifischen Zusammenhänge durchgeführt werden müssen (13,26).

1.2.6 Klinische Präsentation des Diabetes mellitus Typ II

Auf Grund eines schleichenden Beginns der Erkrankung durch einen zunächst noch bestehenden Ausgleich der Wirkungsabnahme von Insulin an den Zielzellen zeigen sich die Patient*innen im Anfangsstadium häufig noch nahezu asymptomatisch (6,9). Kommt es jedoch zum Voranschreiten des Diabetes mellitus Typ II, treten zunehmend Beschwerden wie ein nicht gewollter Verlust von Körpergewicht, häufiger Harndrang (Polyurie) und ein verstärktes Durstgefühl (Polydipsie) durch die erhöhte Blutglukosekonzentration oder auch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit auf (1,6). Im Rahmen einer Diabetes mellitus Erkrankung kann es weiters zu einer erhöhten Rate an Infektionen, zu einem hyperosmolaren Koma oder einer diabetischen Ketoazidose und weiteren Schäden an Geweben kommen, wodurch sich die Erkrankung manifestieren kann (27).

1.2.7 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ II

Zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ II stehen neben einer ausführlichen Anamnese verschiedene Möglichkeiten wie die Erhebung eines Nüchternblutglukosewerts, eines Gelegenheitsglukosespiegels, die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) oder die Bestimmung des Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) zur Verfügung (9,14,27). Weist der*die Patient*in keine typischen dem Krankheitsbild entsprechenden Symptome auf, gilt die Notwendigkeit vor der Diagnosestellung die Korrektheit des Ergebnisses durch einen erneuten Test zu prüfen (14,27). Zwischen den verschiedenen Diagnostikmöglichkeiten besteht allerdings keine vollkommene Konkordanz (14). Weiters ist anzumerken, dass für die Diagnose des Gestationsdiabetes andere Diagnosekriterien gelten (15). Liegen keine hinweisenden Symptome auf eine Diabeteserkrankung beim Erwachsenen vor, sollte dennoch bei bestimmten Kriterien eine Überprüfung durchgeführt werden (14,27). Zu diesen zählen Menschen mit einem BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (oder $\geq 23\text{kg/m}^2$ bei Personen asiatischen Ursprungs), Personen mit betroffenen Verwandten ersten Grades, gesteigertem Risiko auf Grund der Herkunft oder Ethnie, Gefäßerkrankung, Nicht-alkoholischer-Fettlebererkrankung, Bluthochdruck/Bluthochdrucktherapie, regelmäßigem Konsum von Tabak, fehlender ausreichender Bewegung, Vorliegen von Hypogonadismus, Polyzystischem Ovarsyndrom oder einer Acanthosis nigricans (27). Ebenfalls sollte ein Screening bei HIV Infektion, bei aufgetretenem Gestationsdiabetes (alle 3 Jahre) und bei Prädiabetes (jedes Jahr) stattfinden (27). Ab dem 35. Lebensjahr sollte generell diesbezüglich eine Untersuchung durchgeführt und nach 3 Jahren wiederholt werden (27).

Der Begriff Prädiabetes versteht sich als Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ II, bei dem Personen mit einer Beeinträchtigung des 2-h-Werts beim oGTT (≥ 140 bis $< 200\text{mg/dl}$) bezeichnet als Impaired glucose tolerance (IGT), einem gestörten Nüchternblutglukosewert (≥ 100 bis $< 126\text{mg/dl}$) bezeichnet als Impaired fasting glucose (IFG) sowie einem erhöhten HbA_{1c} ($\geq 5,7\%$ - $< 6,5\%$) mit weiterer Abklärung durch eine andere diagnostische Maßnahme eingeschlossen werden, die bisher die pathologischen Grenzwerte für eine Diabetes mellitus Typ II Erkrankung nicht erfüllen (14,28). Bezüglich der exakten Grenzwerte gibt es von den unterschiedlichen Organisationen allerdings teilweise leicht abweichende Angaben (28).

1.2.7.1 Nüchtern glukose (venös)

Zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus mittels Nüchtern glukose sind zwei Werte $\geq 126\text{mg/dl}$ nach acht Stunden ohne Zufuhr von Kalorien an zwei unterschiedlichen Tagen oder ein Wert in Kombination mit einem zusätzlichen anderen pathologischen Testergebnis zu erheben (27). Ist dabei nur ein Wert auffällig, muss der entsprechende Test erneut durchgeführt werden (27). Sowohl für die Erhebung der Nüchtern glukose, des oGTT als auch der Gelegenheits glukose gilt es primär venöses Plasma zu verwenden und bei der Auswertung keine Geräte zur selbstständigen Messung der Blut glukosekonzentration heranzuziehen (27). Ein normaler Nüchtern glukosewert wird unter diesen Bedingungen mit $\leq 100\text{mg/dl}$ festgesetzt (9).

1.2.7.2 Gelegenheits glukose

Hierbei handelt es sich um beliebige Messungen, die nicht von einer Nahrungskarenz abhängig sind (9). Liegen zwei Gelegenheits glukosewerte von $\geq 200\text{mg/dl}$ an zwei unterschiedlichen Tagen vor, bestehen statt einem dieser Tests klassische Symptome oder ein zweites für einen Diabetes mellitus sprechendes pathologisches Testergebnis kann die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden (27).

1.2.7.3 Orale Glukosetoleranztest (oGTT)

Bei der Durchführung eines oGTT sollen 3 Tage vor der Untersuchung mindestens 150g Kohlenhydrate pro Tag zugeführt werden (27). Außerdem darf 10-16 Stunden vor der Untersuchung kein Alkohol und kein Essen zu sich genommen und nicht geraucht oder der Körper stark beansprucht werden (27).

Sowohl vor dem Konsum von 75g Glukose in einem Glas mit 300ml Wasser (innerhalb maximal 5 Minuten) als auch 2 Stunden danach wird die Glukosekonzentration gemessen und beurteilt (27). Bei der Erhebung eines Gestationsdiabetes wird nach anderen Beurteilungskriterien vorgegangen und ist ein zusätzlicher Wert nach einer Stunde zu messen (27). Als Grenzwert für eine Diabetes mellitus Erkrankung, welche ebenfalls wieder durch einen weiteren Wert überprüft werden muss, gilt nach zwei Stunden $\geq 200\text{mg/dl}$ (27). Manche Faktoren

führen zu einer Beeinflussung der erhobenen Werte, weshalb zum Beispiel bestimmte Medikamente, eine verminderte Aufnahme von Kohlenhydraten und ein Fastenzustand möglichst ausgeschlossen und Kontraindikationen wie Störungen der Resorption oder Resektionen im Gastrointestinaltrakt beachtet werden sollten (27). Im Vergleich zu den anderen diagnostischen Methoden können durch diese Vorgangsweise mehr Patient*innen mit Prädiabetes als auch Diabetes festgestellt werden (14,29). Die Pathophysiologie der Erkrankung wird durch den oGTT am besten abgebildet (30).

1.2.7.4 Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c})

HbA_{1c} wird durch eine nichtenzymatische Bindung von Glukose an die N-terminale Region des Valin der β -Kette von Hämoglobin bei chronischer Hyperglykämie gebildet (6,31,32). Der Wert stellt auf Grund der irreversiblen Glykierung und Abhängigkeit von der Lebensdauer der Erythrozyten einen guten Indikator zur Quantifizierung des Langzeitblutzuckers über die etwa letzten 8-12 Wochen dar (31,32). Für die Betreuung der chronischen Erkrankung wird dieser Wert deshalb gerne zur Verlaufskontrolle eingesetzt (32). Zusätzlich kann das Risiko für Langzeitkomplikationen der Erkrankung ebenfalls in direktem Zusammenhang mit dem HbA_{1c}-Wert gebracht werden (32).

Beträgt der HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ kann er in Österreich seit 2012 auch leitliniengerecht zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus herangezogen werden, wobei hier ebenfalls ein zweiter positiver Wert benötigt wird (27). Der umstrittene Grenzwert wurde zum Großteil auf Grund des Zusammenhangs zum Anstieg der diabetischen Retinopathie ab diesem Messpunkt gewählt (33). Die Bestimmung des HbA_{1c} hat den Vorteil weniger von Tagesschwankungen unterschiedlichster Art abhängig zu sein, keine Nüchternheit zu erfordern und eine bessere Beständigkeit bis zur Auswertung aufzuweisen (14,33). Im Vergleich dazu sind eine geringere Verfügbarkeit und Sensitivität bei einem erhöhten Kostenaufwand allerdings Nachteile dieses Messwerts (14). Die Beeinflussung des HbA_{1c} von zahlreichen weiteren Faktoren stellt einen zusätzlichen negativen Punkt dar (14). Wobei eine Schwangerschaft, die Ethnie, das Lebensalter, das Hämoglobin oder Erythrozyten betreffende Aspekte (z.B. kongenitale

Hämoglobinopathien, Anämien, Bluttransfusionen) Beispiele hierfür darstellen und bei der Interpretation der Werte zu berücksichtigen sind (14,27).

Um eine Vereinheitlichung der unterschiedlichen Angaben des HbA_{1c} zu erreichen, wurde vom Internationalen HbA_{1c} Konsensus Komitee die Anwendung des Internationalen Einheitensystems mit mmol/mol empfohlen (27,32). Eine Umrechnung kann dabei wie folgt erfolgen: **HbA_{1c} in mmol/mol = (HbA_{1c} in Prozent x 10,93) – 23,50** (32).

Diabetes mellitus	Prädiabetes
HbA _{1c}	
≥ 6,5 % (48mmol/mol)	≥ 5,7 % (39mmol/mol) und < 6,5 % (48mmol/mol)
Nüchtern glukose	
≥ 126mg/dl	≥ 100mg/dl und < 126mg/dl (IFG = Impaired fasting glucose)
oraler Glukosetoleranztest (2h Glukose nach 75g)	
≥ 200mg/dl	≥ 140mg/dl und < 200mg/dl (IGT = Impaired glucose tolerance)
Gelegenheitsglukose	
≥ 200mg/dl ≥ 200mg/dl + typische Symptome (hier keine Testwiederholung notwendig)	-
zwei pathologische Ergebnisse sind zur Diagnosestellung notwendig: durch Wiederholung des Tests an einem weiteren Tag oder durch Ausführung zweier unterschiedlicher Verfahren.	

Tabelle 1 **Grenzwerte zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus** (modifiziert nach Tab. 2 in (27))

1.2.8 Akutkomplikationen des Diabetes mellitus Typ II

Im Rahmen der Erkrankung kann es zu verschiedenen akuten Entgleisungen des Stoffwechsels kommen, welche bis zu einem lebensbedrohlichen Zustand voranschreiten können (34).

1.2.8.1 Diabetische Ketoazidose

Hierbei handelt es sich um eine akute Komplikation, welche nur selten im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II auftritt und häufiger bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ I vorkommt (35). Eine Zunahme von Ketonen im Blut oder Harn durch fehlende Hemmung der Lipolyse, die Reduktion des pH-Werts unter 7,3 in Kombination mit oder ein stattdessen vorliegender Abfall des Bikarbonats unter 15mmol/l sowie ein Anstieg der Blutglukose über 250mg/dl stellen die Parameter zur Diagnosestellung dar (35,36). Dem gegenüber stehen ein sehr niedriger bis fehlender Insulinspiegel und eine Zunahme der gegenteilig wirkenden Hormone (34,35). Als zu Grunde liegender Auslöser der akuten Komplikation ist des Öfteren ein Infekt vorliegend (34). Als wichtigste therapeutische Schritte stehen ein Flüssigkeitsausgleich mit kristalloiden, physiologischen Lösungen, eine Einstellung der Elektrolyte und zunächst eine i.v. Verabreichung von Insulin im Mittelpunkt (34). Die Maßnahmen sind anfangs streng durch regelmäßige Kontrollen der Werte zu überwachen (34).

1.2.8.2 Hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand

Der hyperosmolare hyperglykämische Zustand (HHS) kommt häufiger im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II vor und kennzeichnet sich durch eine Serumosmolalität von über 320mOsm/kg in Kombination mit Blutglukosewerten von über 600mg/dl (35,36). Dies kommt durch eine zunehmende Insulinresistenz des Zielgewebes, einem relativen Mangel an Insulin und dem Anstieg von Hormonen mit gegenteiliger Wirkung zu Insulin, welche eine verstärkte Glukoneogenese verursachen, zustande (34,35). Eine relevante Azidose und Anzahl an Ketonen ist hier auf Grund einer noch ausreichenden Menge an Insulin zur Hemmung der Lipolyse nicht vorhanden (35,36). Betroffen sind besonders ältere Personen mit Komorbiditäten (35). Personen präsentieren sich mit Zeichen einer Dehydratation auf Grund der osmotischen Diurese sowie von der Serumosmolalität abhängenden neurologischen Symptomen (37). Als Auslöser dieser akuten Stoffwechsellentgleisung treten am häufigsten Infektionen auf, begleitet von Herzinfarkten, zerebrovaskulären Geschehen und Unfällen (35–37). Die Mortalitätsrate ist mit 5-20 % für das HHS beträchtlich größer als für die Diabetische Ketoazidose mit unter 1 % (36). Im Rahmen einer notwendigen stationären Behandlung wird den Patient*innen zur Therapie Flüssigkeit und Insulin i.v.

verabreicht, sowie die Einstellung der Elektrolyte vorgenommen, um eine Normalisierung der Werte zu erreichen (35,37). Als präventive Maßnahmen sind neben einer ausführlichen Aufklärung und Schulung der Patient*innen wiederholte eigenständige Erhebungen des Blutzuckerspiegels sowie eine optimale Therapieeinstellung hilfreich (35).

1.2.8.3 Hypoglykämie

Eine weitere lebensbedrohliche akute Komplikation des Diabetes mellitus stellt die Hypoglykämie dar, welche bei Typ II Diabetiker*innen ausschließlich bei einer Therapie mit gewissen oralen Antidiabetika und bei Verabreichung von Insulinanaloga vorkommt (35). Die Etablierung von 5 Untergruppen der Hypoglykämie, bei der alle potentiell gefährlichen Fälle mit deutlich erniedrigten Blutglukosewerten eingeschlossen werden, nahm die Amerikanische Diabetes Assoziation vor (38). Besonders Personen, welche eine sehr starke und intensive Einstellung ihrer blutzuckersenkenden Therapie haben oder ein schlechteres Erkennen von Symptomen aufweisen, sind einem größeren Risiko für Hypoglykämien ausgesetzt, weshalb eine adäquate Schulung der Patient*innen notwendig ist (35). Eine Hypoglykämie ist mit Hilfe von oraler oder intravenöser Zufuhr von Glukose oder Verabreichung von Glukagon umgehend zu therapieren, um den Blutglukosespiegel wieder über ca. 70mg/dl anzuheben (35).

1.2.9 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ II

Diabetes mellitus Typ II geht zusätzlich noch mit weiteren Folgeerkrankungen einher, welche in mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen unterteilt werden können (5).

1.2.9.1 Makroangiopathie

Zu den makrovaskulären Komplikationen, welche im Rahmen der Erkrankung auftreten können, zählen neben der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), das zerebrovaskuläre Geschehen als auch die Koronare Herzkrankheit (KHK) (3,9). Die Letztgenannte stellt dabei die häufigste Todesursache bei einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung mit 52 % dar (39). Es wird davon ausgegangen, dass die allen Komplikationen zu Grunde liegenden, arteriosklerotischen

Veränderungen von endothelialen, entzündlichen Geschehen und Schädigungen ausgehen (3). Daran beteiligt sind unterschiedlichste pathophysiologische Vorgänge, welche unter anderem zu einer Abnahme von Stickstoffmonoxid (NO) und somit zur Störung von Endothelzellen, Aktivierung des Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (NFκB) und dadurch zu einem Anstieg von entzündungsfördernden Molekülen und Aktivierung von PKC und Beeinflussung zuvor genannter Faktoren führen (40). Im Verlauf der Entstehung von atherosklerotischen Plaques kommt es nach einem Überangebot von oxidierten Lipiden, der Einwanderung von Makrophagen und der Bildung von Schaumzellen zu einer darauffolgenden Vermehrung der glatten Muskelzellen sowie der Ablagerung von Kollagen (3). Neben dem beschriebenen Geschehen kommt es im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II auch zu einer Förderung der Thrombozytenaggregation, Abnahme von antikoagulativen und Zunahme von prokoagulativen Substanzen sowie durch erhöhte Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 Werte zu einer Störung der Fibrinolyse (41).

Kardiovaskuläre Erkrankungen weisen bei betroffenen Patient*innen häufig verschiedene beeinflussende Umstände wie zum Beispiel das gleichzeitige Vorliegen eines metabolischen Syndroms auf (3). Aber auch das unabhängig von anderen Faktoren bestehende Risiko für einen Herzinfarkt und Insult ist in an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Personen ebenso wie die Gesamtsterblichkeit deutlich erhöht (42). Während die Gesamtmortalität um das 1,5- bis 2-fache zunimmt, zeigt das Risiko einen Herzinfarkt oder Insult zu erleiden bei Männern eine 1,5- bis 2-fache, bei Frauen eine 1,5- bis 6,5-fache Zunahme (42).

1.2.9.2 Mikroangiopathien

1.2.9.2.1 Diabetische Nephropathie

Besteht im Rahmen einer Diabetes mellitus Erkrankung eine erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oder eine anhaltend gesteigerte Albumin-Kreatinin-Ratio $\geq 30 \text{ mg/g}$, die nicht auf anderen wesentlichen Ursachen beruhen, kann die Diagnose einer diabetischen Nephropathie gestellt werden (43). Sie stellt auch die häufigste Ursache für eine chronische Nierenerkrankung sowie die terminale Niereninsuffizienz dar (44,45). Die Prävalenz für eine Mikroalbuminurie, welche der diabetischen Nephropathie normal

vorrangt, beträgt nach 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ II rund 25 % (3,46). In rund 40 % der Diabetes mellitus Typ II Erkrankten tritt im Verlauf eine diabetische Nephropathie auf (47,48). Eingeteilt wird die diabetische Nephropathie anhand der KDIGO-Kriterien für chronische Nierenerkrankungen mittels der eGFR in Kombination mit der Albumin-Kreatinin-Ratio (43). Um ein frühzeitiges Erkennen dieser Komplikation zu gewährleisten, ist ein regelmäßiges jährliches Screening der Albumin-Kreatinin Ratio ab Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ II aus Spontanharn als auch der eGFR durchzuführen (43). Auf Grund der Möglichkeit für falsch positive Werte der Albumin-Kreatinin-Ratio sind zwei pathologische oder normale Parameter im Zeitraum von 3-6 Monaten zur Beurteilung notwendig und bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen ist eine dritte Probe zu erheben (43,47,49). Es werden allerdings auch Phänotypen der diabetischen Nephropathie beschrieben, welche sich nicht durch eine erhöhte Albuminurie zeigen (47). Je nach Schweregrad der diabetischen Nephropathie ist eine Einbeziehung eines Nephrologen in die Behandlung oder auch Übernahme des*der Patient*in notwendig (43). Im Rahmen des Krankheitsgeschehen kommt es in der Niere zu einer Sklerosierung der Glomerula, welche mit einer Zunahme der Dicke der glomerulären Basalmembran, der Entstehung von Mikroaneurysmen und Sklerosierung des Mesangiums sowie vielen weiteren Veränderungen einhergeht (3,50). Die Sterblichkeit durch die diabetische Nephropathie steigt dabei mit zunehmendem Voranschreiten an (46). Es gilt daher ein Auftreten dieser Komplikation zu verhindern oder dessen Fortschreiten zu reduzieren, indem beeinflussbare Faktoren wie Dyslipidämie, Bluthochdruck und der erhöhte Blutglukosespiegel behandelt und ein eventuell vorliegender Zigarettenkonsum beendet werden (49–51). Neben der Behandlung für einen niedrigen aber auch sicheren Blutglukosespiegel soll auch eine Therapie mit Angiotensin converting Enzyme (ACE)-Hemmern zur Blutdrucksenkung, Nierenprotektion und Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen erfolgen und können bei Vorliegen von Mikroalbuminurie auch ohne bestehende Hypertonie eingesetzt werden (3). Das Blutdruckziel liegt grundsätzlich bei $\leq 140/90$ mmHg, sollte allerdings bei einer Albumin-Kreatinin-Ratio > 30 mg/g weiter $\leq 130/80$ mmHg abgesenkt werden (43). Bei allen Patient*innen mit Diabetes mellitus, außer bei Dialysepatient*innen, wird weiters der Beginn von lipidsenkenden Medikamenten empfohlen, wobei der angestrebte Zielwert bei vorliegendem G3 und G4 Stadium

oder bestehender Albuminurie bei $\leq 55\text{mg/dl}$ liegt (43). Abhängig vom Stadium der diabetischen Nephropathie sind im Verlauf auch regelmäßige Kontrollen mit entsprechenden Werten mindestens 2-4 mal im Jahr durchzuführen (43).

		Stadium der Albuminurie		
		A1 < 30mg/g	A2 30-299mg/g	A3 $\geq 300\text{mg/g}$
GFR-Stadium	G1 > 90 ml/min/1,73m ²	1/Jahr	1/Jahr	3/Jahr +Überweisung
	G2 60-89 ml/min/1,73m ²	1/Jahr	1/Jahr	3/Jahr +Überweisung
	G3a 45-59 ml/min/1,73m ²	1/Jahr	2/Jahr	3/Jahr +Überweisung
	G3b 30-44 ml/min/1,73m ²	2/Jahr	3/Jahr +Überweisung	3/Jahr +Überweisung
	G4 15-29 ml/min/1,73m ²	3/Jahr +Überweisung	3/Jahr +Überweisung	4+/Jahr +Überweisung
	G5 < 15 ml/min/1,73m ²	4+/Jahr +Überweisung	4+/Jahr +Überweisung	4+/Jahr +Überweisung
		Angaben zu empfohlenen Kontrollfrequenzen und Notwendigkeit zur nephrologischen Überweisung Risiko für das Voranschreiten der Erkrankung: weiß - gering; hellgrau - mäßig; mittelgrau - hoch; dunkelgrau + schwarzgrau - sehr hoch		

Tabelle 2 **Stadien- und Risikoeinteilung der diabetischen Nephropathie**

(modifiziert nach Abb. 1 in (43))

1.2.9.2.2 Diabetische Retinopathie

Auch verschiedenste das Auge betreffende Folgeerkrankungen können im Rahmen einer Diabetes mellitus Erkrankung auftreten (52). Zu denen zählen neben der diabetischen Retinopathie auch noch der Katarakt, das Diabetes bedingte

Makulaödem, eine Störung der äußeren Muskeln des Auges, eine Neuropathie des *N. opticus* und das Sekundärglaukom (52). Etwa 9-16 % der Typ II Diabetiker*innen weisen eine Retinopathie auf (52). Das Auftreten dieser Komplikation steht dabei in einem Zusammenhang mit der Bestehenszeit der Grunderkrankung als auch der Einstellung der Blutglukosewerte sowie dem Vorliegen eines Bluthochdrucks (3,52–54). Die nicht proliferative diabetische Retinopathie (NPDRP) mit weiterer Gliederung in mild, mäßig und schwer sowie die proliferative diabetische Retinopathie (PDRP) stellen die Einteilungsmöglichkeiten dieser Komplikation dar (52,55). Patient*innen mit diabetischer Retinopathie fallen in die Kategorie eines sehr hohen kardiovaskulären Risikos (56). Regelmäßige, jährliche ophthalmologische Untersuchungen sind ab der Feststellung eines Diabetes mellitus Typ II zur frühzeitigen Diagnosestellung durchzuführen (52,55). Bei bereits vorliegender diabetischer Retinopathie erfolgt eine vom Stadium abhängige fortlaufende, regelmäßige Betreuung und Untersuchung, um einen im schlechtesten Fall auftretenden Verlust des Sehvermögens zu vermeiden (52,55). Zusätzlich gilt es auch das Krankheitsbild begünstigende Faktoren wie zum Beispiel eine Dyslipidämie und/oder Hypertonie zu behandeln und einen Rauchstopp anzustreben (52). Neben einer in den Zellen stattfindenden Ablagerung des osmotisch wirksamen Sorbitol sind vermutlich die Abnahme von Perizyten, eine Zunahme der Dicke der Basalmembranen, eine durch Advanced glycation end products (AGEs) bedingte Zellschädigung, die Höhe der Bildung von Vascular endothelial growth factors VEGF, ein verstärkter oxidativer Stress und viele weitere Abläufe in die Pathogenese der diabetischen Retinopathie involviert (3).

1.2.9.2.3 Diabetische Neuropathie

Eine weitere Komplikation des Diabetes mellitus fasst verschiedene Schädigungen des peripheren sowie autonomen Nervensystems zusammen und wird als diabetische Neuropathie bezeichnet (49,57,58). Etwa 30 % der Personen mit Diabetes mellitus leiden an dieser (59). Sie geht häufig mit einer großen Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität einher (60). Es kann hierbei unterschieden werden in eine distale symmetrische sensomotorische Neuropathie, welche mit größter Häufigkeit auftritt, eine autonome Polyneuropathie, eine die Spinalnerven der Brustwirbelsäule betreffende diabetische Radikulopathie, eine diabetische

Amyotrophie und eine Mononeuropathie (57). Zu den Faktoren die im Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten einer diabetischen Polyneuropathie stehen, zählen neben dem Lebensalter, die Bestehenszeit der Diabeteserkrankung, die Qualität der Blutglukoseeinstellung und das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie (49,60,61). Zu den der Komplikation zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, welche zur Schädigung oder dem Untergang der betroffenen Nerven führen, zählen unter anderem erhöhter oxidativer Stress, ein gesteigerter Polyol Stoffwechselweg, Bildung von AGEs, die durch freie Fettsäuren verursachte Steigerung von Entzündungsmediatoren und vermutlich die durch Insulinresistenz verminderte neurotrophe Wirkung von Insulin (59). Eine Screening-Untersuchung zur frühzeitigen Feststellung der diabetischen Neuropathie soll bei Typ II Diabetiker*innen jährlich ab Diagnosestellung erfolgen (57,62,63). Dabei ist neben einer ausführlichen Anamnese, die Überprüfung des Empfindens von Spitz und Stumpf, der Temperatur, der Vibration, der Sensibilität mit Monofilament und eine Prüfung des Lagesinns und der Reflexe durchzuführen (57,64). Die erhobenen Parameter können in Scores wie dem Diabetic Neuropathy Examination Score (DNE) oder Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS) zusammengefasst und anschließend interpretiert werden (65). Eine weitere Untersuchungsmethode stellt auch die elektrophysiologische Untersuchung mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitude dar (3,60). Patient*innen mit der am häufigsten auftretenden distalen symmetrischen sensomotorischen Neuropathie, präsentieren sich oft mit einem symmetrisch auftretenden Gefühl von Taubheit, Schmerz oder Empfindungsstörungen, welches vor allem die Beine betrifft und öfter in der Nacht zu spüren ist (3,57). Bei rund der Hälfte der Betroffenen handelt es sich allerdings auch um eine diabetische Neuropathie ohne Symptome (60). Die autonome Neuropathie, welche normalerweise nicht regulär überprüft wird, kann unterschiedlichste Beschwerden in sämtlichen Organsystemen hervorrufen wie zum Beispiel erhöhte Herzfrequenz in Ruhephasen, Abnahme der Wahrnehmung für einen Myokardinfarkt und niedrigen Blutglukosespiegel, Beeinträchtigung der Motilität des Magens und der Funktion der Harnblase sowie vielen weiteren (3,57). Ist das kardiovaskuläre System bei der autonomen Neuropathie betroffen, liegt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vor (3,66).

1.2.9.2.4 Diabetisches Fußsyndrom

Läsionen an den Füßen auf Grund einer Diabetes mellitus Erkrankung oder deren Folgeerkrankungen werden als diabetischer Fuß bezeichnet (67). Es besteht hierfür eine Prävalenz von etwa 4-15 % (64). Die diabetische Neuropathie und Makroangiopathie oder ein Vorkommen beider Faktoren zusammen stellen die grundlegende Ursache hierfür dar (68). Personen mit Diabetes mellitus Typ II weisen zu nicht Erkrankten ein etwa 30-40 mal höheres Risiko für eine Amputation auf und bilden somit die größte Ursache von Amputationen, die nicht durch Traumen bedingt sind (64). Neben in der Vergangenheit aufgetretenen Ulzerationen stellen das Lebensalter und auch das Bestehen einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie Faktoren dar, welche das Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom erhöhen (64). Oft sind unbedeutend verlaufende Mikrotraumata die Auslöser dieser schlussendlich schwerwiegenden Komplikation (64). Aber auch eine Abweichung der normalen Belastung der Füße kann zu steigendem Druck an Belastungsstellen und schließlich zu Läsionen führen (57). Kommt es zu einer Ulcusbildung bei einem*einer Diabetiker*in, muss im Rahmen der Abklärung auch immer eine Gefäßbegutachtung durchgeführt werden, da die Claudicatio intermittens bei neuropathischen Veränderungen auch fehlen kann (57). Hierzu können der Ankle-Brachial-Index (ABI), eine Duplexsonographie und weitere bildgebende Verfahren wie eine CT- oder MR-Angiographie herangezogen werden (57). Um das diabetische Fußsyndrom zu vermeiden gilt es präventiv einen gefährdeten Fuß durch eine ausführliche Anamnese und Screening-Untersuchung zu erkennen, die Patient*innen über die Erkrankung zu informieren, regelmäßig professionelle Inspektionen durchzuführen und bei unauffälligem Befund die Pulse der unteren Extremität einmal im Jahr zu begutachten (57). Eine Hilfestellung zur Einstufung der im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms auftretenden Ulzerationen bietet neben zahlreichen weiteren Scores die SINBAD Klassifikation, wobei hier ein Vorliegen von 3 oder mehr Punkten mit einer verlängerten Heilungsphase einhergeht (57,69). Die Therapie des diabetischen Fußsyndroms erfolgt in einem multidisziplinären Setting und wird auf die individuellen Ansprüche angepasst (57,64).

1.2.9.3 Weitere Folgeerkrankungen

Im Rahmen einer Erkrankung mit Diabetes mellitus Typ II besteht auch ein erhöhtes Risiko für Infektionen (70). Weiters kann eine diabetische Kardiomyopathie als Komplikation auftreten, welche sich häufig zu Beginn als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) präsentiert (71). Ein Zusammenhang des Diabetes mellitus Typ II liegt ebenfalls zu einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung vor und weist eine Prävalenz von etwa 60 % auf (72).

2 Material & Methoden

2.1 Literaturrecherche

Im Zuge der Erstellung dieser Diplomarbeit wurde zur Darstellung des Stellenwerts der oralen Antidiabetika DPP-4 Hemmer und SGLT2-Hemmer sowie des parenteralen GLP-1 Rezeptor Agonisten bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ II von Erwachsenen eine Literaturrecherche vorgenommen.

Hier erfolgte neben der Nutzung von Datenbanken wie PubMed, Google Scholar, Pschyrembel Online und Medline auch die Erhebung von Informationen aus Fach- und Lehrbüchern.

Zur gezielten Suche von relevanter Literatur erfolgte die Verwendung von englischen und deutschen, das Thema beschreibenden, Schlagwörtern wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ II, Glukosestoffwechsel, Insulin, Glukagon, Inkretinhormone, Epidemiologie, Ätiologie, Klassifikation, Diagnostik, HbA_{1c}, Nüchternglukosewert, oraler Glukosetoleranztest, Pathophysiologie, Risikofaktoren, unterschiedlichste Komplikationen, Wirkstoffe, Dosierung, Anwendung, Vorteile, Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, welche mit Hilfe des Advanced Search Builder von PubMed auch in Verbindung gesetzt wurden.

Um einen strukturierten Überblick über die gewonnene relevante Literatur zu schaffen und diese adäquat in meine Arbeit einzubinden, erfolgte die Anwendung der Software Mendeley mit ihrem Word-Plug-In Mendeley Cite.

2.2 Datenanalyse

Die erhobenen Daten zu den drei untersuchten Wirkstoffgruppen DPP-4 Hemmer, SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten wurden anschließend hinsichtlich ihrer Effizienz und Fähigkeit zur Senkung des Blutglukosespiegels mittels des HbA_{1c} Messwerts und zusätzlichen Eigenschaften wie ihrer Wirkung auf das Körpergewicht und den Blutdruck gegenübergestellt. Auch die Sicherheit bezüglich kardiovaskulärer und renaler Ereignisse sowie die Gefahr des Auftretens einer Hypoglykämie wurden verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Nichtmedikamentöse Therapieansätze als Basis

3.1.1 Ernährung, körperliche Aktivität und Körpergewicht

Im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ II ist eine individuell angepasste, ausgewogene Ernährung mit Unterstützung durch Beratung und Schulung anzustreben, um eine positive Beeinflussung der Erkrankung zu bewirken und gesetzte Ziele zu erreichen (73,74). Neben einer individuell angepassten Verteilung der Makronährstoffe ist auch auf die Zufuhr der Energie im Ganzen zu achten (73–75). Durch eine ausreichende Ballaststoffzufuhr mit der Ernährung kann möglicherweise zusätzlich die Reduktion des HbA_{1c}-Werts unterstützt werden (73,74). Betroffenen Personen wird der Konsum von wenig verarbeiteten Nahrungsmitteln, nicht stärkehaltigen Gemüsesorten sowie eine geringe Aufnahme von raffiniertem Getreide und Zuckerzusatz empfohlen und auch eine Abnahme der Zufuhr von Kohlenhydraten zeigt einen positiven Effekt (74). Im Rahmen der Untersuchung zahlreicher spezieller Essgewohnheiten konnte keine generelle Überlegenheit für eine dieser festgestellt werden (74). Durch die Einhaltung einer ausgewogenen Ernährung und Verminderung der Energiezufuhr kann weiters auch eine Abnahme des Körpergewichts erreicht werden, welches einen sekundären Zielparameter in der Diabetestherapie darstellt (74,76). Der Vorteil durch die Gewichtsabnahme steigt dabei mit dem Ausmaß des Verlustes an, jedoch gibt es keine Angaben über empfohlene Grenzwerte bei Diabetiker*innen, bei dem es zum größtmöglichen dadurch gewonnenen Effekt kommt (74). Weiters ist auch auf eine Zunahme des Körpergewichts durch die Verwendung von zahlreichen Medikamenten zu achten (76). Es wurden bereits in verschiedensten Studien die Vorteile für den Beginn oder den Verlauf einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung durch einen Gewichtsverlust nachgewiesen (76–79). Auch die körperliche Bewegung stellt eine relevante Säule der anzustrebenden Lebensstilmodifikation dar (80). Die körperliche Bewegung sollte dabei pro Woche mindestens 150 Minuten betragen und zumindest mit einer mittleren Intensität als aerobes Training ausgeführt werden (80,81). Ergänzend ist auch eine Kräftigung der Muskulatur durchzuführen (80). Neben einer Besserung der Resistenz gegenüber Insulin, kommt es auch durch regelmäßige Bewegung zu einer Abnahme des kardiovaskulären Risikos (80,81).

3.1.2 Rauchen und Alkohol

Es wird empfohlen Patient*innen wiederholt gezielt auf den Konsum von Tabak anzusprechen, wenn nötig zusätzliche Diagnostik durchzuführen, gegenüber den Patient*innen eine deutliche Empfehlung zur Beendigung des Konsums auszusprechen und wenn nötig unterstützende Therapiemaßnahmen zu ergreifen (82). Neben einem erhöhten Risiko für die Diabetes mellitus Typ II Erkrankungen bei aktivem und passivem Konsum von Zigaretten als auch bei dessen Beendigung (mit Abnahme über die Zeit) geht Rauchen auch mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion in an Diabetes mellitus erkrankten Patient*innen einher (82–84). Weiters liegt bei Diabetiker*innen, welche aktiv rauchen, eine signifikante Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität vor, welche durch die Beendigung des Rauchens im Vergleich wieder abnimmt und somit einen Rauchstopp unterstützt (82,85). Dennoch kann diesbezüglich nicht das Niveau eines*einer absoluten Nicht-Rauchers*Nicht-Raucherin erreicht werden (85). Auch eine mögliche Gewichtssteigerung nach Rauchstopp mit vorübergehend erhöhtem Risiko für Typ II Diabetes mellitus mindert diesen Vorteil der Abnahme der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse nicht (86).

Bezüglich des adäquaten Konsums von Alkohol bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II gibt es keine klare Empfehlung (82). Ursächlich hierfür ist unter anderem die gefundene Risikoreduktion für Koronare Herzerkrankungen durch geringen Konsum von Alkohol, wobei hier eventuell auch ein negativer Selektionsbias relevant sein könnte (82,87).

3.1.3 Diabetesschulung

Jede an Diabetes mellitus Typ II erkrankte Person soll die Möglichkeit zur Diabetesschulung erhalten, um somit die Einnahme einer aktiven Rolle im Krankheitsverlauf zu befähigen (88). Es werden dabei unterschiedlichste Informationen zur Erkrankung, deren Behandlung sowie mögliche Folgen als auch Kompetenzen zur Akzeptanz und der Umgang mit der Erkrankung vermittelt (88). Weiters können sich Betroffene für eine Teilnahme im Programm „Therapie aktiv“ entscheiden (88).

3.2 Pharmakologische Therapie

3.2.1 Wirkstoffe zur oralen antihyperglykämischen Therapie

3.2.1.1 DPP-4 Hemmer

3.2.1.1.1 Wirkstoffe

Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Saxagliptin sowie Alogliptin stellen die am häufigsten angewendeten Wirkstoffe der DPP-4 Inhibitoren dar und sind im österreichischen Erstattungskodex enthalten (89,90). Eingeführt wurde diese Wirkstoffgruppe im Jahr 2006 mit Sitagliptin (89,91). In Asien finden zusätzlich noch Teneligliptin, Anagliptin und Gemigliptin ihre Anwendung (89). Innerhalb der DPP-4 Hemmer werden 3 Klassen unterschieden, welche sich durch ihre Bindung mit dem Enzym DPP-4 charakterisieren (89,92). Während Saxagliptin und Vildagliptin auf Grund einer ähnlichen Bindungsweise die Klasse 1 bilden, stellen Linagliptin und Alogliptin die zweite und Teneligliptin, Sitagliptin, Anagliptin, Gemigliptin die dritte Gruppe dar (89,92,93). Die auch als Gliptine bezeichneten Antidiabetika können sowohl als alleiniges Medikament zur Senkung des Blutglukosespiegels verwendet als auch mit weiteren Arzneimitteln kombiniert werden (4,94).

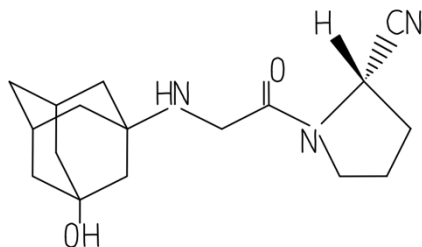


Abbildung 3 **Chemische Strukturformel von Vildagliptin** (modifiziert nach Fig. 2 in (89))

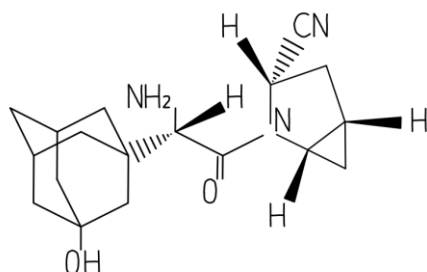


Abbildung 4 **Chemische Strukturformel von Saxagliptin** (modifiziert nach Fig. 2 in (89))

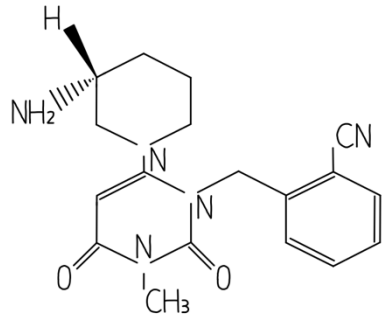


Abbildung 5 **Chemische Strukturformel von Alogliptin** (modifiziert nach Fig. 2 in (89))

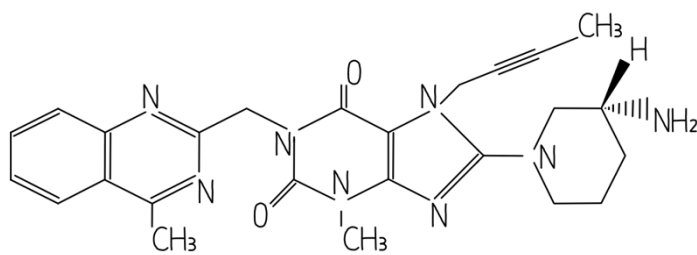


Abbildung 6 **Chemische Strukturformel von Linagliptin** (modifiziert nach Fig. 2 in (89))

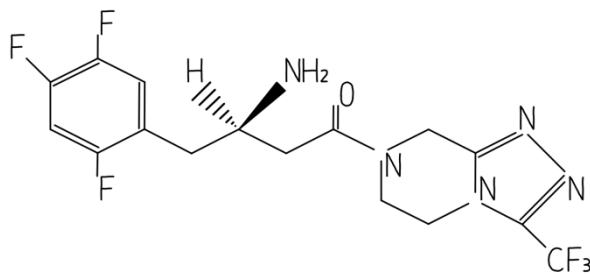


Abbildung 7 **Chemische Strukturformel von Sitagliptin** (modifiziert nach Fig. 2 in (89))

Wirkstoff	Präparate	Dosierung	Verabreichung
Vildagliptin	Galvus® 50mg	2 x 50mg/d	p.o.
Saxagliptin	Onglyza® 2,5mg Onglyza® 5mg	1 x 5mg/d	p.o.
Alogliptin	Vipidia® 12,5mg Vipidia® 25mg	1 x 25mg/d	p.o.
Linagliptin	Trajenta® 5mg	1 x 5mg/d	p.o.
Sitagliptin	Januvia® 25mg Januvia® 50mg Januvia® 100mg	1 x 100mg/d	p.o.

Tabelle 3 **Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen DPP-4 Inhibitoren**
(modifiziert nach Table 2 in (91) mit (90))

3.2.1.1.2 Pharmakodynamik

Physiologisch wird nach der Nahrungsaufnahme neben einer Erhöhung der Blutglukosekonzentration die Stimulation der Insulinfreisetzung, zu etwa 70 % von den Inkretinhormonen GLP-1 und GIP angeregt und die Freisetzung von Glukagon gehemmt (89). Dieser Mechanismus ist im Rahmen einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung jedoch vermindert (89). Mit Hilfe der DPP-4 Hemmer kann eine Erhöhung des endogenen Spiegels der Inkretinhormone GLP-1 und GIP erreicht werden (95,96). Dies geschieht, indem die katalytische Wirkung des Enzyms DPP-4, welches für die Inaktivierung und die kurze Halbwertszeit dieser Hormone verantwortlich ist, gehemmt wird (89,95–97). Bei DPP-4 handelt es sich um ein an Zellen im gesamten Körper, aber auch abgetrennt im Plasma vorkommendes, integrales Membranprotein, welches unterschiedlichste Aufgaben verrichtet (92,97). Durch die Anwendung von DPP-4 Hemmern kann eine Inhibierung von über 80-90 % des Enzyms erreicht werden, wodurch nach einer Nahrungsaufnahme die Konzentration von GLP-1 im Plasma etwa auf das Zwei- bis Dreifache angehoben werden kann (89,95). Durch diese Wirkstoffgruppe kann eine Reduktion des HbA_{1c} von etwa 0,5-1 % erreicht werden, wobei die Senkung dieses Werts noch von weiteren Faktoren wie zum Beispiel dem Ausgangswert, zusätzlich durchgeführter

Maßnahmen und der einzelnen Personen abhängig ist (89). Alle verfügbaren Wirkstoffe dieser Gruppe führen zu einer Senkung des HbA_{1c} in etwa gleichem Ausmaß (95,98). Für das Auftreten einer Hypoglykämie bei einer Therapie mit DPP-4 Hemmern besteht auf Grund des Zusammenhangs mit dem Blutglukosespiegel und der damit einhergehenden Limitierung der Wirkung nur ein sehr geringes intrinsisches Risiko (89,95,97). Sie gelten des Weiteren als gewichtsneutrale Antidiabetika (4,91).

3.2.1.1.3 Pharmakokinetik

Die Verabreichung des Medikaments erfolgt peroral und je nach Wirkstoff ein- bis zweimal täglich (89). Nach einer raschen Absorption und einem zügigen Wirkungseintritt hält die Inhibierung für etwa 24 Stunden an (89,91,92). Während die DPP-4 Hemmer Sitagliptin, Linagliptin und Vildagliptin bei ihrer Verstoffwechslung keine nachweisbaren aktiven Metaboliten aufweisen, ist dies hingegen bei Saxagliptin der Fall (92). Auch in der Halbwertszeit der einzelnen Wirkstoffe liegen Unterschiede vor (91,92). Die Ausscheidung der DPP-4 Inhibitoren erfolgt zu einem großen Teil über die Niere, lediglich bei Linagliptin steht eine nicht verstoffwechselte, enterohepatische Ausscheidung im Mittelpunkt (89,91,92,99). Aus diesem Grund ist bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung bei Linagliptin aber auch bei Teneligliptin notwendig (99,100). Beim Einsatz von Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin gilt es bei einer eingeschränkter Nierenfunktion eine Anpassung der Dosis, entsprechend der angeführten Tabelle, vorzunehmen (101).

Wirkstoff	GFR	Dosierung
Sitagliptin	15-30 ml/min/1,73m ²	50mg 1xtgl.
	< 15 ml/min/1,73m ²	25mg 1xtgl.
Vildagliptin	< 50 ml/min/1,73m ²	50mg 1xtgl.
Saxagliptin	< 50 ml/min/1,73m ²	2,5mg 1xtgl.
Alogliptin	15-45 ml/min/1,73m ²	12,5mg 1xtgl.
	< 15 ml/min/1,73m ²	6,25mg 1xtgl.

Tabelle 4 **Dosisanpassung von DPP-4 Hemmern bei Niereninsuffizienz**

(modifiziert nach Table 1 in (101))

Die Effektivität und Verträglichkeit bleibt bei der Anwendung einer adäquat angepassten Dosis auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erhalten (102). Interaktionen mit Antikoagulantien, Diuretika, Lipidsenkern oder bei Kombination mit zusätzlichen blutdrucksenkenden Medikamenten konnten während einer Therapie mit dieser Wirkstoffgruppe nicht festgestellt werden (89).

3.2.1.1.4 Nebenwirkungen

Trotz eines guten Sicherheitsprofil können auch bei einer Therapie mit DPP-4 Inhibitoren Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hautläsionen, obere Atemwegsinfekte, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (89,92,103). In einigen Studien wurde ein gesteigertes Risiko für das Vorkommen eines bullösen Pemphigoid bei Therapie mit DPP-4 Hemmern angeführt (104–107). Eine Assoziation mit einem verstärkten Auftreten von Pankreaskarzinom ließ sich in einer durchgeführten Metaanalyse nicht nachweisen (108). Bezüglich einer Assoziation von DPP-4 Inhibitoren und akuter Pankreatitis konnte in einer Analyse von drei großen Studien ein signifikant erhöhtes Auftreten festgestellt werden (109). Auf Grund einer möglichen Beeinflussung der Ergebnisse bei der Untersuchung eines Zusammenhangs mit einer akuten Pankreatitis durch unterschiedliche Biases wie beispielsweise Confounding- und Selektion Bias wird jedoch eine weitere genauere Betrachtung diesbezüglich empfohlen (108).

3.2.1.1.5 Kontraindikationen

Eine Anwendung von DPP-4 Inhibitoren in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert ebenso wie deren Anwendung bei der Therapie eines Diabetes mellitus Typ I (89). Die Anwendung von Saxagliptin bei Personen mit vorliegender Herzinsuffizienz ist wegen der festgestellten erhöhten Rate an diesbezüglichen Hospitalisierungen ebenfalls kontraindiziert (89).

3.2.1.1.6 Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten

Die zu verschreibende Dosierung stellt bei Sitagliptin 100mg, Saxagliptin 5mg, Alogliptin 25mg und Linagliptin 5mg jeweils einmal täglich dar (91,94,110).

Vildagliptin ist im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen zweimal täglich mit einer Dosis von 50mg zu verabreichen (91,94). Neben einem Nutzen als alleiniges Medikament zur Senkung des Blutglukosespiegels können DPP-4 Hemmer auch in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffe zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie nicht ausreichend ist (4). Neben einer dualen Therapie von DPP-4 Inhibitoren mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen oder SGLT2-Hemmern können bei Notwendigkeit auch drei Wirkstoffgruppen miteinander kombiniert werden (89,92). Auch eine Kombination mit einer Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ II ist möglich (89,111).

3.2.1.1.7 Studien

Effizienz:

In einer Metaanalyse in der die Senkung des HbA_{1c}-Werts von Vildagliptin 50mg, Alogliptin 25mg, Saxagliptin 5mg, Sitagliptin 100mg und Linagliptin 5mg untersucht wurde, zeigte sich eine Gesamtreduktion des HbA_{1c} durch alle diese Wirkstoffe von -0,77 % vom Ausgangswert, wobei eine ausgeprägte Heterogenität vorliegend war (112). Die durchschnittliche Abnahme vom Ausgangswert des HbA_{1c} erstreckte sich bei genauerer Betrachtung im Bereich von -0,55 % bei der Anwendung von Linagliptin 5mg bis zu -0,88 % bei der Verwendung von Vildagliptin 50mg (112). Die durchschnittlichen Werte der anderen Wirkstoffe lagen mit einer Reduktion von -0,79 % bei Sitagliptin 100mg, -0,70 % bei Saxagliptin 5mg und -0,76 % bei Alogliptin 25mg dazwischen (112).

Kardiovaskuläre Effekte:

In den unterschiedlichen Studien der einzelnen Wirkstoffe bezüglich ihrer kardiovaskulären Sicherheit konnte kein Vorteil für die Einnahme von Alogliptin, Sitagliptin und Saxagliptin festgestellt werden (113–116). Bei der Auswertung der primären Endpunkte der Studien, in welchen das Vorliegen eines nicht tödlichen Myokardinfarkts, ischämischen Schlaganfalls und die kardiovaskulären Todesursachen als auch zusätzlich bei der Untersuchung von Sitagliptin, die Hospitalisierung auf Grund einer instabilen Angina pectoris eingeschlossen wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse zwischen den Placebogruppen und den mit DPP-4 Inhibitoren behandelten Gruppen (114–116). Bei der Untersuchung von Sitagliptin

trat der primäre Endpunkt zu 11,4 % im Vergleich zu 11,6 % in der mit Placebo behandelten Gruppe auf, womit sich ergab, dass Sitagliptin gegenüber der Placebogruppe gleichwertig war (115). Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz oder signifikante Abweichungen des Vorliegens von Pankreaskarzinom oder akuter Pankreatitis konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden (115). In der Betrachtung von Alogliptin zeigten sich bezüglich des primären Endpunkts ähnliche Ergebnisse wie bei der Studie mit Sitagliptin, welcher in der Alogliptingruppe in 11,3 % der Fälle im Vergleich zu 11,8 % der Placebogruppe auftrat (114). Mit einem Auftreten des primären Endpunkts von 7,3 % für Saxagliptin und 7,2 % in der Placebogruppe zeigte sich in einer weiteren Studie ebenfalls eine signifikante Nichtunterlegenheit (116). Eine häufigere Hospitalisierung bezüglich des Auftretens einer Herzinsuffizienz konnte jedoch bei einer Therapie mit Saxagliptin festgestellt werden und betrug 3,5 % im Vergleich zur Placebogruppe mit 2,8 % (89,116). Aus diesem Grund wird eine Therapie mit Saxagliptin beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz grundsätzlich nicht empfohlen (89). Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin bezüglich desselben primären Endpunkts wie in den erwähnten Studien zu Alogliptin und Saxagliptin zeigte sich ein ähnliches Ergebnis mit einer signifikanten fehlenden Unterlegenheit, wobei 12,4 % der Linagliptingruppe und 12,1 % der Placebogruppe den primären Endpunkt erreichten (117).

Renale Effekte:

In einer Metaanalyse bezüglich des Effekts von DPP-Hemmern auf die Niere fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von sowohl Mikro- (RR 0,89) als auch Makroalbuminurie (RR 0,77) sowie eine stärkere Abnahme von Albuminurie bei DPP-4 Inhibitoren (RR 1,22) (118). Bezüglich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (118). Bei der Betrachtung der erhobenen Ergebnisse sind jedoch auch die zahlreichen Limitationen der Studie zu berücksichtigen wie die fehlende Vorgabe zur Untersuchung renaler Endpunkte in vielen beteiligten Studien und die geringe Studienanzahl bezüglich der Analyse von terminaler Niereninsuffizienz und Albuminurie (118). Aber auch in weiteren Studien konnte bereits eine signifikante Reduktion der Albumin-Kreatinin-Ratio

nachgewiesen werden (119,120). In einer gepoolten Analyse, in der Personen zu einer stabilen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Blocker Therapie entweder Placebo oder 5mg Linagliptin pro Tag erhielten, konnte nach 24 Wochen eine signifikante Reduktion der Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn festgestellt werden (119). Während die Abnahme in der Linagliptin-Gruppe 32 % betrug, lag diese bei der Placebogruppe lediglich bei 6 % (119). Trotz zahlreicher Ergebnisse werden zur genaueren Beurteilung der Bedeutung von DPP-4 Inhibitoren in Bezug auf einen möglichen positiven renalen Effekt noch weitere Studien benötigt (101).

Körpergewicht:

DPP-4 Hemmer werden als gewichtsneutrale Antidiabetika eingestuft (121,122). In Studien zu beispielsweise Sitagliptin und Vildagliptin konnte keine Reduktion des Körpergewichts festgestellt werden (123,124). Und auch in einer Studie zu Saxagliptin sowie Alogliptin gab es keinerlei Hinweise für eine signifikante Veränderung im Vergleich zu Placebo (114,116).

Blutdruck:

Die Wirkung von DPP-4 Hemmern auf den Blutdruck zeigt in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse (125). So konnte in einer Studie zu Alogliptin von Kishimoto und Mitarbeiter*innen an Patient*innen mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ II eine Abnahme von sowohl dem systolischen als auch diastolischen Blutdruck nachgewiesen werden (125). In einer weiteren Studie von der Arbeitsgruppe von Takeda zu Alogliptin konnte jedoch keine signifikante Veränderung des Blutdrucks verzeichnet werden (126).

3.2.1.2 SGLT2-Hemmer

3.2.1.2.1 Wirkstoffe

Im Jahr 1835 entdeckte man Phlorizin in der Rinde eines Apfelbaums (127). Es handelte sich um den ersten natürlichen Natrium-glucose cotransporter (SGLT)-Hemmer, welcher bis zur Entdeckung der Intensivierung der Glukoseausscheidung für die Therapie anderer Erkrankungen herangezogen wurde (127–129). Sowohl Natrium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) als auch SGLT2 werden durch Phlorizin kompetitiv gehemmt (127–130). Auf Grund seiner Nebenwirkungen und einer

geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme war der Nutzen zur Verwendung als Medikament eingeschränkt (129). Während es sich bei Phlorizin um ein durch Lactase spaltbares O-Glucosid handelt, gehören die später entwickelten SGLT2-Hemmer den Aryl-C-Glucosiden an und besitzen eine stärkere Selektivität für SGLT2 (131). In Österreich sind die Wirkstoffe Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin im Erstattungskodex angeführt (90).

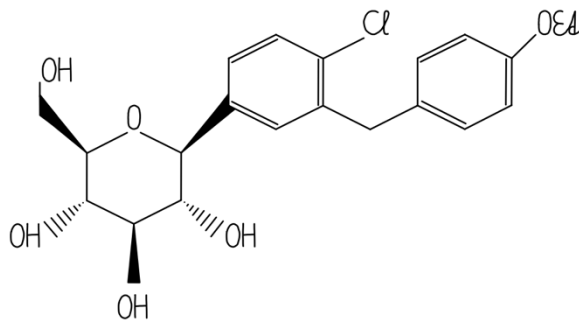


Abbildung 8 **Chemische Strukturformel von Dapagliflozin** (modifiziert nach Fig. 1 in (132))

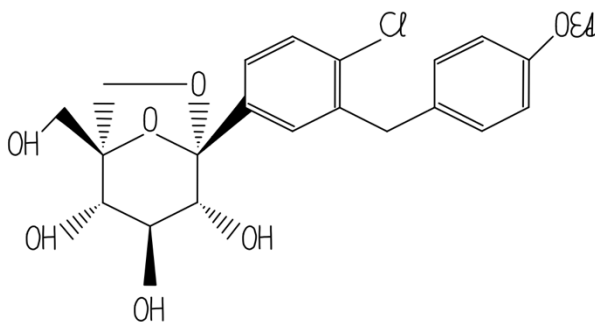


Abbildung 9 **Chemische Strukturformel von Ertugliflozin** (modifiziert nach Fig. 1 in (132))

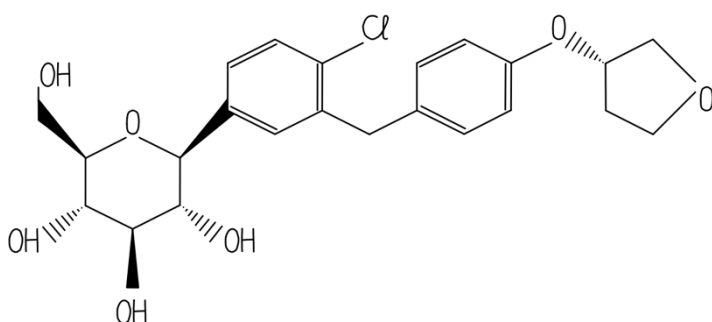


Abbildung 10 **Chemische Strukturformel von Empagliflozin** (modifiziert nach Fig. 1 in (132))

Wirkstoff	Präparate	Dosierung	Verabreichungsart
Dapagliflozin	Forxiga® 10mg	1 x 10mg/d	p.o.
Empagliflozin	Jardiance® 10mg Jardiance® 25mg	1 x 10mg/d	p.o.
Ertugliflozin	Steglatro® 5mg Steglatro® 15mg	1 x 5mg/d oder 1 x 10mg/d	p.o.

Tabelle 5 **Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen SGLT2-Hemmer**
(modifiziert nach Table 1 in (133) mit (90))

3.2.1.2.2 Natrium-glucose cotransporter

An einem Tag werden über die Glomerula der Niere eines gesunden Menschen etwa 160-180g Glukose gefiltert und anschließend fast vollständig wieder aus dem Primärharn rückresorbiert (131,134–136). Dies geschieht über sogenannte Natrium-glucose cotransporter (SGLT), welche über einen aktiven Transport zu einer Rückaufnahme der Glukose gegen das Konzentrationsgefälle führen (134,136). Von diesem Transporter sind insgesamt sechs Unterarten bekannt, wobei SGLT1 mit hoher Affinität sowie niedriger Transportkapazität und SGLT2 mit niedriger Affinität und hoher Kapazität die wichtigsten Subtypen darstellen (134,136). Neben der Niere sind die SGLT1 Transporter in Lunge, Herz, Darmtrakt und Skelettmuskeln und die SGLT2 Transporter im Kleinhirn und den A-Zellen des Pankreas zu finden (128). 80-90 % der Rückresorption erfolgt dabei über die SGLT2 Transporter, welche im S1 Segment des proximalen Tubulus lokalisiert sind (128,134). Die über SGLT1 Transporter stattfindende restliche Rückresorption von etwa 10-20 % der Glukose läuft im proximalen Tubulus in den Segmenten S2 und S3 ab (128,134). Überschreitet die Konzentration von Glukose im Plasma eine gewisse Schwelle, welche unter anderem auch vom Vorliegen von Störungen im Bereich der Glomeruli und/oder Tubuli abhängig ist, wird die vollständige Rückgewinnung der Glukose nicht mehr möglich und es erfolgt eine Ausscheidung über den Harn (128). Es wird zwischen einem maximalen theoretischen Plasmaglukosegrenzwert von 300mg/dl für die vollständige Rückaufnahme von Glukose aus dem Primärharn und dem tatsächlichen Schwellenwert von etwa

180mg/dl unterschieden (128). Im Rahmen einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung tritt eine Steigerung der Filtrierung von Glukose als auch der Rückresorption auf, bedingt unter anderem durch verstärkte Bildung und Aktivität von SGLT2 (136–138).

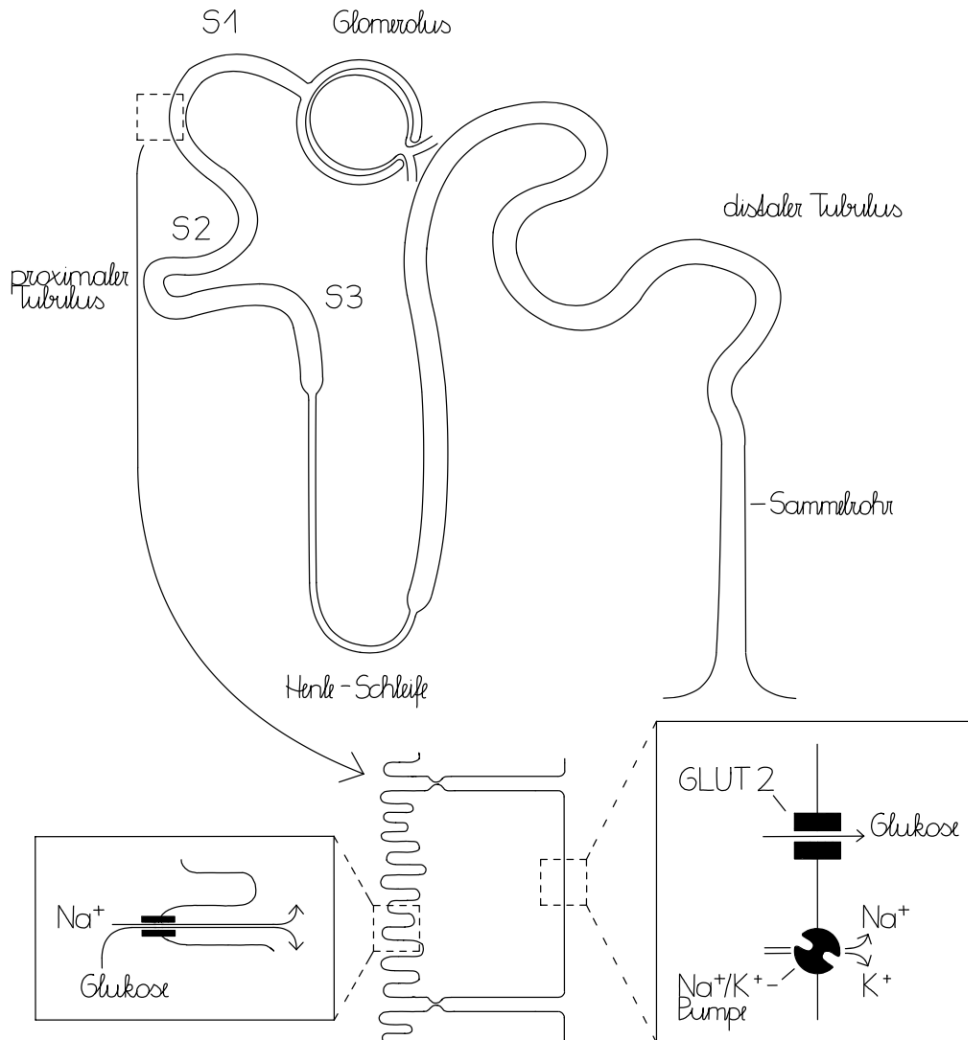


Abbildung 11 **Reabsorption von Glukose aus dem Primärharn** (modifiziert nach Figure 5 in (131))

3.2.1.2.3 Pharmakodynamik

Im Bereich des proximalen Tubulus kann mit Hilfe der Wirkstoffgruppe der SGLT2-Inhibitoren die Rückresorption von Glukose kompetitiv gehemmt und somit der Blutglukosespiegel in Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II gesenkt werden (128,129). Es wird die Wiederaufnahme von Glukose aus dem Primärharn um etwa 30-50 % reduziert (127,129,139). Als möglicher Grund für diese lediglich mäßige

Reduktion der Rückresorption wird eine kompensatorische Steigerung der durch SGLT1 Transporter durchgeführten Glukoseresorption aus dem Primärharn angenommen (129,140). Ein wichtiges Ziel bei der Behandlung stellt die Vermeidung einer kompletten SGLT1 Hemmung dar, um eine Malabsorption von Glukose und folglich Verdauungsstörungen zu vermeiden (136,140). Eine partielle Hemmung von SGLT1 in Kombination mit der Inhibierung von SGLT2 ist jedoch ohne derartige Nebenwirkungen möglich (140,141). Diese Wirkstoffgruppe weist auf Grund ihres von Insulin unabhängigen Effekts lediglich ein geringes Risiko einer Hypoglykämie auf (127).

3.2.1.2.4 Pharmakokinetik

Es erfolgt eine orale Aufnahme der Wirkstoffgruppe mit anschließender Filtrierung über die Glomerula der Niere (94). Die Wirkkraft und Hemmfähigkeit der einzelnen Wirkstoffe ist gegenüber der SGLT1 und SGLT2 Transporter unterschiedlich und von Dapagliflozin 1200 mal, von Empagliflozin 2700 mal, von Canagliflozin 400 mal und von Ertugliflozin 2200 mal stärker für SGLT2 als für SGLT1 (128). Auf Grund des ebenfalls für SGLT2-Hemmer nachgewiesenen nephroprotektiven Effekts, welcher eine Progression einer chronischen Niereninsuffizienz verlangsamt, kann Dapagliflozin bis zu einer eGFR von 25ml/min/1,73m² und sowohl Empagliflozin als auch Canagliflozin bis zu einer eGFR von 30ml/min/1,73m² eingesetzt werden (4). Der erste zugelassene SGLT2-Hemmer war Dapagliflozin und wird schnell resorbiert, weist bei Einnahme von 10mg eine Bioverfügbarkeit von 78 % auf und erreicht nach 2 Stunden seine maximale Konzentration im Blutplasma (142). In der Leber als auch den Nieren findet die Verstoffwechselung durch die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A9 zu Dapagliflozin 3-O-Glucuronid statt, an welche die Ausscheidung zu einem großen Teil über den Harn folgt (142). Im Falle von Canagliflozin sowie Empagliflozin erfolgt die Erreichung der maximalen Plasmakonzentration nach 1,5 Stunden (143,144). Verstoffwechselt wird Canagliflozin hauptsächlich in inaktive Metabolite über O-Glucuronidierung (143). Dies erfolgt auch bei Empagliflozin, welches zusätzlich aber auch oxidiert wird (145). Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über den Urin (145).

3.2.1.2.5 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit SGLT2-Hemmern weist grundsätzlich ein gutes Sicherheitsprofil auf, dennoch können auch Nebenwirkungen in Erscheinung treten (133). Als die häufigsten auftretenden Probleme werden dabei Infektionen der Harnwege und des Genitalbereichs angegeben (133,134,138). Einen Beitrag hierzu leistet unter anderem der durch die Hemmung der SGLT2 bedingte Anstieg von Glukose im Urin (146). Bezüglich des häufigeren Auftretens von Infektionen im Bereich der Harnwege gibt es allerdings abweichende Ergebnisse, in einigen Studien konnte hierfür kein Hinweis gefunden werden (128,147–149). In den drei großen Studien von Empagliflozin, Dapagliflozin, und Canagliflozin wurde jedoch ein signifikanter Anstieg an Infektionen im Genitalbereich in den mit SGLT2-Hemmern behandelten Gruppen im Vergleich zu den Placebogruppen nachgewiesen (147–149). Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer (128,134). Ein weiteres Risiko bei der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren vor dem im Jahr 2015 sowohl von der European Medicines Agency (EMA) als auch der U.S. Food and Drug Administration (FDA) gewarnt wurde, stellt die euglykämische Ketoazidose dar (4,128,129). Dies kann mutmaßlich durch die Reduktion oder Absetzung der Insulinzufuhr oder von die Insulinausschüttung stimulierenden Medikamenten sowie von einem missbräuchlichen Konsum von Alkohol, Infektionen, einer geringen Kohlenhydrataufnahme, Dehydrierung oder dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ I begünstigt werden (4,128). Ein vorsichtiger Einsatz bei diesen Risikofaktoren und eine Aufklärung über die Komplikation soll daher angestrebt werden (4). Das vorübergehende Aussetzen der Einnahme ist bei Operationen und beträchtlichen Erkrankungen empfohlen (4). Ein signifikanter Verlust von Volumen durch den osmotischen Effekt der SGLT2-Hemmer konnte nicht gefunden werden (128). Ein möglicherweise mit dieser Wirkstoffgruppe zusammenhängendes erhöhtes Frakturrisiko konnte in Metaanalysen nicht entdeckt werden (150–152). Das Hypoglykämierisiko ist durch SGLT2-Hemmer lediglich gering erhöht, wird allerdings bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Insulin angehoben (128,134). Weitere mögliche Nebenwirkungen, wie ein erhöhtes Risiko von Amputationen und ein Zusammenhang mit malignen Erkrankungen stehen im Gespräch und wurden bereits durch Studien und Metaanalysen untersucht, benötigen aber noch weitere Abklärung (128).

3.2.1.2.6 Kontraindikationen

Eine Kontraindikation für SGLT2-Hemmer stellt eine stark eingeschränkte Funktion der Niere mit einer eGFR von $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$, eine terminale Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit zur Dialyse dar (153). Tritt eine starke Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Wirkstoff auf, besteht ebenfalls eine Kontraindikation (153). Eine relative Kontraindikation liegt für die Verwendung in der Therapie des Typ I Diabetes mellitus vor (154). Im Falle einer metabolischen Azidose ist die Einnahme dieser Wirkstoffgruppe umgehend zu unterbrechen (154). Auf Grund fehlender Untersuchungen, ist die Anwendung von SGLT2-Hemmern in der Schwangerschaft und während des Stillens nicht empfohlen (155–157).

3.2.1.2.7 Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten

Die Therapie mit Dapagliflozin wird zunächst mit einer Dosis von 5mg einmal morgens begonnen und kann bei fehlender ausreichender Wirkung auf 10mg gesteigert werden (142,145). Bei Canagliflozin beträgt die Startdosis 100mg einmal täglich und kann bei Bedarf weiter bis auf 300mg angehoben werden (145). Empagliflozin wird grundsätzlich in einer Dosierung von 10mg einmal täglich eingenommen, kann aber ebenfalls wenn nötig auf 25mg gesteigert werden (145). SGLT2-Inhibitoren können bei nicht ausreichender Therapie mit weiteren Antidiabetika wie Metformin, GLP-1 Rezeptor Agonisten, DPP-4 Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen und auch Insulin kombiniert werden (158).

3.2.1.2.8 Anwendung

Neben ihrer Anwendung zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II, vor allem bei Patient*innen mit Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, finden die Wirkstoffe Empagliflozin und Dapagliflozin nun auch Anwendung als zusätzliche Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) unabhängig von dem Vorliegen einer Diabetes mellitus Erkrankung (159). 2023 wurde Dapagliflozin in der Europäischen Union ebenfalls zur Therapie der HFpEF zugelassen (160). Weiters erhielt Dapagliflozin eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz ohne vorliegende Diabetes mellitus Typ II Erkrankung (161,162).

3.2.1.2.9 Studien

Effizienz:

Bei der Betrachtung einer Metaanalyse in der 18 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen wurden, welche verschiedene Dosierungen von Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin im Vergleich zu Placebo untersuchten, zeigte sich eine alle Daten einschließende Gesamtreduktion des HbA_{1c} von -0,62 % (163). Einzeln betrachtet zeigte Canagliflozin in der 300mg Dosierung mit -0,79 % die stärkste Reduktion des HbA_{1c} und mit -0,35 % Dapagliflozin in der Dosierung von 2,5mg die Geringste (163). Ähnlich präsentiert sich diese Betrachtung auch in einer weiteren Metaanalyse von Shyangdan et al. (164).

Kardiovaskuläre Effekte:

Die Wirkung der SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin auf das kardiovaskuläre System wurden zu Beginn in 3 großen Studien an Patient*innen mit einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung und hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zur Standardtherapie untersucht (128). In der EMPA-REG OUTCOME Studie erfolgte die Auswertung des zusammengesetzten primären Endpunkts zwischen zwei Empagliflozingruppen (10mg und 25mg) und der Placebogruppe, bei dem eines der folgenden schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse eintreten musste: Auftreten (i) eines kardiovaskulär bedingten Todes, (ii) eines nicht tödlichen Insults oder (iii) eines nicht tödlichen Myokardinfarkts (147). Als Ergebnis kam es zu einem signifikant geringeren Eintreten des primären Endpunkts in der zusammengefassten Empagliflozingruppe (10mg und 25mg) von 10,5 % im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 12,1 % über die durchschnittliche Behandlungszeit von 2,6 Jahren (147). Bezüglich der allgemeinen Todesfälle (5,7 % versus 8,3 %), der kardiovaskulären Todesfälle (3,7 % versus 5,9 %) und der Notwendigkeit zur hospitalen Behandlung einer Herzinsuffizienz (2,7 % versus 4,1 %) bestand ebenfalls ein signifikant geringeres Risiko für die mit SGLT2-Hemmer behandelte Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (147). Beim Auftreten eines nicht tödlichen Insults oder Myokardinfarkts gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied (147). In einer Studie zu Canagliflozin in 100mg und 300mg Dosierung verglichen mit Placebo, welche als CANVAS-Studie bezeichnet wurde und eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 3,6 Jahren aufwies, konnte

ebenfalls bezüglich desselben primären Endpunkts wie in der EMPA-REG OUTCOME Studie ein signifikant niedrigeres Auftreten in der zusammengefassten Canagliflozingruppe festgestellt werden (148). Auf 1000 Patient*innenjahre bezogen sind aus der Canagliflozingruppe 26,9 Personen betroffen und 31,5 Teilnehmer*innen aus der Placebogruppe (148). Die Evaluierung von Canagliflozin in den einzelnen Endpunkten des zusammengesetzten primären Endpunkts lieferten trotz ihrer Tendenz für deren Vorteil keine Signifikanz (148). Auch der Effekt von Dapagliflozin wurde in einer Studie über 4,2 Jahre beobachtet und die Gabe von 10mg mit der von Placebo verglichen (149). Der erste primäre Endpunkt, wozu der Tod durch kardiovaskuläre Ursache, ischämischer Insult oder Myokardinfarkt zählte, trat in dieser Studie nicht signifikant geringer in der mit SGLT2-Hemmer behandelten Gruppe auf (8,8 %) als in der Kontrollgruppe mit Placebo (9,4 %) (149). Signifikant niedriger jedoch zeigte sich für Dapagliflozin auch das zusammengesetzte primäre Outcome (4,9 % zu 5,8 %) bestehend aus der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz und kardiovaskulär bedingtem Tod sowie die einzelne Betrachtung der Rate für das Auftreten der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz, nicht jedoch die des kardiovaskulären Todes allein (149). Bezüglich der allgemeinen Todesfälle ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied (149). Auf Grund der positiven Ergebnisse ersterer Studien bezüglich der kardialen Wirkung folgten zahlreiche weitere Untersuchungen dieser Wirkstoffgruppe auch in nicht an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patient*innen (165).

In einer 2021 durchgeführten Metaanalyse wurden 11 randomisiert kontrollierte Studien inklusive der drei zuvor näher beschriebenen Studien eingeschlossen (165). Bezüglich des kombinierten Outcomes für kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz zeigte sich für die SGLT2-Hemmer eine signifikante Abnahme von 23 % im Vergleich zu Placebo (165). Eine weitere Reduktion durch die SGLT2-Hemmer konnte auch für die Gesamtmortalität (13 %) und die alleinige kardiovaskuläre Mortalität (16 %) festgestellt werden (165). Die Reduktion der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz konnte mit 32 % bei der Analyse von 10 dieser Studien vermerkt werden (165). Diese Metaanalyse liefert somit wichtige Informationen für die Bedeutsamkeit über die kardioprotektiven Effekte der SGLT2-Hemmer (165). Die zu Grunde liegenden vermuteten Mechanismen hierfür sind vielfältig und umfassen zum Beispiel die Reduktion der

Vor- und Nachlast, Minderung der Tätigkeit des sympathischen Nervensystems, Beeinflussung des Na⁺/H⁺ Austauschs im Herzmuskel, die Verbesserung des Stoffwechsels im Myokard sowie die Umkehrung des Remodelings und die Minderung der Entzündung sowie des oxidativen Stresses (134,166). Zusätzlich tragen auch noch die durch die SGLT2-Hemmer mögliche Blutdrucksenkung, Gewichtsreduktion und Abnahme des Blutglukosespiegels zu deren kardioprotektiven Effekt bei (134,166).

Renale Effekte

Auch in Bezug auf renale Ergebnisse konnten über mehrere Studien interessante Daten erhoben werden (128). In der CREDENCE Studie erfolgte die Untersuchung des Effekts von 100mg Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf renale Endpunkte, bei Typ II Diabetiker*innen mit chronischer Niereninsuffizienz, Albuminurie und einer bestehenden Therapie mit RAAS-Blockern (167). Der primäre Endpunkt bestehend aus Verdopplung des Kreatinin im Serum, Tod durch kardiovaskuläre oder renale Ursachen und terminaler Niereninsuffizienz trat innerhalb der untersuchten 2,6 Jahren signifikant um 30 % seltener in der mit SGLT2-Inhibitor behandelten Gruppe auf (167). Auch ein zusammengesetztes Outcome gleich dem primären Endpunkt ohne der Integration der kardiovaskulären Todesfälle lieferte ebenfalls eine Risikoreduktion um 34 % gegenüber der Placebogruppe (167). Hinsichtlich der terminalen Niereninsuffizienz alleine betrug sie 32 % (167). In einer weiteren Studie wurde Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezüglich des Vorkommens oder der Verschlechterung einer Nephropathie sowie dem Auftreten von Albuminurie untersucht (168). Während der erst genannte Punkt signifikant weniger häufig in der Empagliflozingruppe vorkommt (12,7 % zu 18,8 %), gab es bezüglich der Albuminurie-Vorfälle keinen beobachtbaren signifikanten Unterschied (168). Signifikant niedriger für Empagliflozin war in der Studie die Verdopplung des Serumkreatinin (1,5 % zu 2,6 %), die Einleitung von Nierenersatztherapien (0,3 % zu 0,6 %) und das Voranschreiten zu einer Makroalbuminurie (11,2 % zu 16,2 %) (168). Die beiden behandelten Studien zeigen somit fundierte Ergebnisse für den renoprotektiven Effekt durch die Einnahme von Empagliflozin und Canagliflozin (167,168). Auch in weiteren Studien zeigt sich diese positive Wirkung auf die Niere (165). Sowohl Morbidität als auch Mortalität von Betroffenen des Diabetes mellitus Typ II werden häufig durch die diabetische Nephropathie verstärkt, weshalb

eingreifende Medikamente eine wichtige Rolle spielen (169). Durch SGLT2-Inhibitoren wird das bei diabetischer Nephropathie verstärkt aktive Renin-Angiotensin-Aldosteron System gedrosselt und der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus wieder normalisiert (133,169). Nach einer kurzzeitigen Abnahme der eGFR zu Beginn der Einnahme führen SGLT2-Hemmer im Anschluss zu einer Stabilisierung der eGFR und auch der ansonsten voranschreitenden Ausscheidung von Albumin über den Urin (168,169). Im Rahmen der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren wird weiters von einer Abnahme entzündlicher und fibrotischer Vorgänge in der Niere ausgegangen (134,169). Weitere Mechanismen durch diese Wirkstoffgruppe, die zu positiven renalen Effekten beitragen, sind eine Reduktion des Blutdrucks, Blutglukosespiegels und des Körpergewichts (134,169).

Körpergewicht:

Ein weiterer Vorteil durch die Anwendung von SGLT2-Hemmern stellt die Reduktion des Körpergewichts durch die Ausscheidung von Glukose dar (170). Es konnte dabei ein Verlust von etwa 1,5-2kg beobachtet werden (170,171). In einer Metaanalyse betrug die durchschnittliche Abnahme -1,88kg (172).

Blutdruck:

Auch der Blutdruck wird durch die Einnahme von SGLT2-Inhibitoren beeinflusst (128). In einer Metaanalyse mit 43 inkludierten Studien wurde der Effekt dieser Wirkstoffgruppe diesbezüglich ermittelt (172). Während der systolische Wert eine Reduktion von -2,46mmHg zeigte, war der diastolische Wert um -1,46mmHg reduziert (172).

3.2.1.3 Weitere orale Antidiabetika

Neben den zwei bereits detaillierter betrachteten Wirkstoffgruppen stehen noch weitere orale Antidiabetika zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II zur Verfügung (94). Zu diesen zählen neben Metformin aus der Gruppe der Biguanide, Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (94). Die Thiazolidindione sorgen für ein verstärktes Ansprechen der Skelettmuskulatur als auch des Fettgewebes gegenüber dem Insulin und fördern somit dessen Wirkung (94). Mit der Wirkstoffgruppe einhergehend sind jedoch

Gewichtszunahme, ein Risiko für periphere Ödeme und die Notwendigkeit zur regelmäßigen Überprüfung der Leberfunktionsparameter (94). Sulfonylharnstoffe führen zur Reduktion des Membranpotenzials der B-Zellen des Pankreas durch Hemmung der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle, was schließlich eine erleichterte Ausschüttung von Insulin ermöglicht (94). Grundlegende Nebenwirkungen, welche im Rahmen der Einnahme dieser Antidiabetika auftreten können, stellen die Zunahme des Körpergewichts und das Risiko für Hypoglykämien dar, aber auch auf Arzneimittelinteraktionen ist zu achten (94). Dieselbe Wirkweise zur Reduktion des Blutglukosespiegels liegt auch den Gliniden zu Grunde, wobei sie sich jedoch durch ihren Aufbau unterscheiden (94). Auch hier ist auf Hypoglykämien und mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten zu achten (94). Alpha-Glucosidase-Inhibitoren führen zu einer verzögerten oder reduzierten Aufnahme der Glukose aus dem Darm in dem sie die α -Glucosidase hemmen, was unter anderem zu gastrointestinalen Störungen als Nebenwirkung führen kann (94). Große Bedeutung in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II kommt dem Biguanid Metformin zu, welches die Ausschüttung von Glukose aus der Leber minimiert und somit das benötigte Insulin senkt (94). Auch hier kann es in Folge der Anwendung zu Störungen des Gastrointestinaltraktes sowie in seltenen Fällen zu einer Laktatazidose kommen (94).

3.2.2 Nicht orale Wirkstoffe zur Blutzuckerspiegelsenkung

3.2.2.1 GLP-1 Rezeptor Agonisten

3.2.2.1.1 Wirkstoffe

Die Entwicklung von GLP-1 Rezeptor Agonisten beruht neben dem Wissen über die Wirkung von humanen GLP-1 auch auf dem aus Speichel einer Eidechse gewonnenen Exendin-4 Peptid, welches synthetisch hergestellt den ersten im Jahr 2006 in Europa zugelassenen Vertreter mit der Bezeichnung Exenatid darstellte (173,174). Im Verlauf kamen schließlich noch weitere Wirkstoffe wie Lixisenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Albiglutid und Semaglutid hinzu (174). Im Jahr 2022 erfolgte auch die Zulassung von Tirzepatid einem GLP-1 Rezeptor und GIP Rezeptor Agonisten (175). In Österreich wird bezüglich der Wirkstoffe Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid Erstattung durch die Sozialversicherungsträger geleistet (90).

Wirkstoff	Präparate	Dosierung	Verabreichungsart
Exenatid	Bydureon® 2mg Plv. und Lsgm. Fertigpen	1 x 2mg/Woche	s.c.
Liraglutid	Victoza® 6mg/ml Inj.lsg. Fertigpen	erste Woche: 1 x 0,6mg/d dann Steigerung auf: 1 x 1,2mg/d unzureichend: 1 x 1,8mg/d	s.c.
Dulaglutid	Trulicity® 1,5mg Inj.lsg. Fertigpen	1 x 0,75mg/Woche unzureichend: 1 x 1,5mg/Woche	s.c.
Semaglutid	Ozempic® 0,25mg Inj.lsg. Fertigpen Ozempic® 0,5mg Inj.lsg. Fertigpen Ozempic® 1mg Inj.lsg. Fertigpen	ersten 4 Wochen: 1 x 0,25mg/Woche dann Steigerung auf: 1 x 0,5mg/Woche unzureichend: 1 x 1mg/Woche	s.c.

Tabelle 6 Dosierung der im Erstattungskodex enthaltenen GLP-1 Rezeptor Agonisten (modifiziert nach Table 1 in (176) mit (90))

3.2.2.1.2 Pharmakodynamik

Die Anwendung von GLP-1 Rezeptor Agonisten, welche Polypeptide darstellen und eine Stimulation des GLP-1 Rezeptors über das physiologische Maß hinaus bewirken, führt über unterschiedliche Mechanismen zu einer Reduktion des Blutglukosespiegels in Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II (174). Zu diesen gehören neben einer vom Plasmaglukosespiegel abhängigen Anregung der Insulinsekretion aus den B-Zellen des Pankreas und zusätzlicher Inhibierung der

aus A-Zellen stattfindenden gesteigerten Freisetzung von Glukagon weiters eine Verminderung der Motilität des Magens und Verlängerung der Zeit bis zur Entleerung (174,177). Über den zuletzt genannten Effekt sorgen verstärkt kurzwirksame GLP-1 Rezeptor Agonisten durch wechselnd hohe Wirkstoffkonzentrationen für eine Abnahme des Blutglukosespiegels nach der Nahrungsaufnahme, während langwirksame GLP-1 Rezeptor Agonisten intensiver auch den Nüchternglukosespiegel durch eine konstante Wirkstoffkonzentration beeinflussen (174,177). Neben ihrer Wirkung zur Senkung des Blutzuckerspiegels weisen GLP-1 Rezeptor Agonisten auch die Fähigkeit zur Senkung des Körpergewichts auf und besitzen neben ihrer vorliegenden kardiovaskulären Sicherheit durch einzelne Wirkstoffe die Fähigkeit zur Senkung des kardiovaskulären Risikos (176).

3.2.2.1.3 Pharmakokinetik

Die subkutan über Fertipens zu verabreichenden Wirkstoffe können je nach Aktivierungszeit des GLP-1 Rezeptors in zwei Gruppen unterteilt werden, in die Gruppe der kurzwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten zu der Exenatid und Lixisenatid zählen und die Gruppe der langwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten mit unter anderem Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid (174,177). Das zweimal am Tag zu verabreichende und nicht durch DPP-4 abbaubare Exenatid weist dabei eine Halbwertszeit von 2,4 Stunden auf und wird größtenteils mit dem Harn ausgeschieden (173,177). Das einmal täglich angewendete und über die Niere ausgeschiedene Lixisenatid weist eine Halbwertszeit von rund 3 Stunden auf (173). Der einmal täglich angewendete Wirkstoff Liraglutid, mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden, gewinnt durch seinen abgeänderten Aufbau zu GLP-1 mittels einer Fettsäure und dem Austausch einer Aminosäure mehr Stabilität unter anderem gegenüber DPP-4 und eine langsamere Aufnahme und Filtration durch die Niere (173).

Aus zwei zusammengesetzten GLP-1 Ketten verbunden mit Immunglobulin G4 (IgG4) und Albumin setzt sich das wöchentlich zu verabreichende Dulaglutid (Halbwertszeit von ca. 4,5 Tagen) als auch Albiglutid (Halbwertszeit von ca. 5 Tagen) zusammen (173,177). Auch der langanhaltende Wirkstoff Semaglutid, mit einer ebenfalls einmal wöchentlichen Verabreichung, stellt eine Modifikation des GLP-1 dar und kann dadurch schwieriger abgebaut werden (173). Die größtenteils

durch proteolytische Spaltung und β -Oxidation entstehenden Metabolite des Semaglutid werden anschließend über Stuhl und Harn ausgeschieden (177). Semaglutid steht des Weiteren durch Hilfe von Natrium N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)caprylat (SNAC), welches sowohl für Schutz als auch zur Erleichterung der Aufnahme dient, seit 2020 in Europa als erster Wirkstoff zur oralen Einnahme einmal am Tag zur Verfügung (173–176). Auch die einmal wöchentlich subkutane Anwendung von Exenatid „Long acting release“ (LAR) ist durch eine biphasisch verlaufende Freisetzung des Wirkstoffs möglich (173).

3.2.2.1.4 Nebenwirkungen

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen stellen mitunter die häufigsten auftretenden Nebenwirkungen durch einen GLP-1 Rezeptor Agonisten dar und treten verstärkt bei Therapieeinleitung auf (174,176–180). Häufig kann durch eine schrittweise Erhöhung einer reduzierten Einstiegsdosis eine Besserung der gastrointestinalen Beschwerden erreicht werden (173,174,181). Bezüglich eines möglichen mit GLP-1 Rezeptor Agonisten im Zusammenhang stehenden Auftreten von Schilddrüsenkarzinom, Pankreaskarzinom und akuter Pankreatitis gab es nach Einführung der Wirkstoffgruppe Unsicherheiten (174,176). Durch unauffällige Daten zahlreicher Studien konnte allerdings die Besorgnis diesbezüglich verringert werden (174,176,182). Weitere mögliche Nebenwirkungen können Auffälligkeiten im Bereich der Einstichstelle zur subkutanen Injektion wie beispielsweise ein Ausschlag, sowie Rötung der Haut, oder Knötchenbildung darstellen (180). Sehr selten kann es im Rahmen einer Therapie auch zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen (176). Für diese Wirkstoffgruppe besteht grundsätzlich eine geringe Gefahr für das Auftreten einer Hypoglykämie, da der Wirkmechanismus von der Glukosekonzentration abhängig ist, bei Kombination mit davon häufiger betroffenen Antidiabetika kann das Risiko jedoch ansteigen (173,176,180).

3.2.2.1.5 Kontraindikationen

Weder bei einer Schwangerschaft noch in der Stillzeit soll eine Therapie mit dieser Wirkstoffgruppe durchgeführt werden (180). GLP-1 Rezeptor Agonisten sollen unter anderem wegen fehlenden Studien auch nicht bei Patient*innen mit Gefahr für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder bei der Multiplen endokrinen Neoplasie vom

Typ II (MEN 2) angewendet werden (174,177,180,181). Bestehen Magenoperationen in der Vorgeschichte, liegt ein ausgeprägter gastroösophagealer Reflux oder eine Gastroparese vor oder klagen Patient*innen an chronischer Übelkeit ist die Anwendung von GLP-1 Rezeptor Agonisten nur mit Bedacht und Sorgfalt durchzuführen (180,181).

3.2.2.1.6 Anwendung

Neben ihrem Einsatz zur Senkung des Blutglukosespiegels in Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II findet diese Wirkstoffgruppe mit den Vertretern Semaglutid und Liraglutid auch Einzug in die Behandlung von Adipositas (183–186). Für ihre Anwendung im Rahmen einer medikamentösen Adipositasstherapie ist ein BMI > 30kg/m² oder eine Komorbidität im Zusammenhang mit einem BMI > 27kg/m² notwendig und es muss zusätzlich eine Lebensstilmodifikation durchgeführt werden (184).

3.2.2.1.7 Kombinationsmöglichkeiten

GLP-1 Rezeptor Agonisten finden sowohl in Zweifach- als auch Dreifachkombinationen mit weiteren Antidiabetika wie zum Beispiel Metformin und SGLT2-Hemmern bei unzureichender Senkung des Blutzuckerspiegels ihre Anwendung (181). Aber auch mit Basalinsulin kann diese Wirkstoffgruppe kombiniert werden und so eine Alternative zur Intensivierung der Insulintherapie mit Vorteilen bezüglich des Körpergewichts und Risikos für Hypoglykämien bieten (186). Bei Neubeginn einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor Agonisten ist besonders bei Insulin und Sulfonylharnstoffen auf eine mögliche Notwendigkeit zur Dosisanpassung zu achten (180).

3.2.2.1.8 Studien

Effizienz:

In einer durchgeführten Metaanalyse mit 14 eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien zeigte sich in allen mit GLP-1 Rezeptor Agonisten auf Grund einer unzureichenden Therapie mit Metformin behandelten Gruppen im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des HbA_{1c} vom Ausgangswert (187). Bei den inbegriffenen kurzwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten konnte eine Abnahme von

-0,50 % bei Anwendung von Lixisenatid 20µg einmal täglich, -0,42 % bei Anwendung von Exenatid 5µg und -0,75 % bei Exenatid 10µg zweimal täglich beobachtet werden (187). Bei Betrachtung der langwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten zeigte sich eine Reduktion des HbA_{1c} von -1,09 % bei Verabreichung von Exenatid 2mg einmal wöchentlich, -0,69 % bei Albiglutid 30mg einmal wöchentlich, -0,71 % bei Liraglutid 1,2mg einmal täglich, -1,03 % bei Liraglutid 1,8mg täglich und -1,09 % bei Dulaglutid 1,5mg einmal wöchentlich (187). In einer weiteren Metaanalyse konnte eine signifikant höhere Minderung des HbA_{1c} bei langwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten in Kombination mit Basalinsulin im Vergleich zu den kurzwirksamen GLP-1 Rezeptor Agonisten dargestellt werden (188). Dies betrifft ebenso das Körpergewicht als auch den Nüchternglukosespiegel (188).

Kardiovaskuläre Effekte:

Die kardiovaskuläre Sicherheit wurde auch bei den GLP-1 Rezeptor Agonisten durch zahlreiche Studien im Vergleich zu Placebo eruiert und beispielsweise bezüglich des Major adverse cardiovascular events (MACE) in Personen mit und ohne vorbekannter kardiovaskulärer Erkrankungen oder Risikofaktoren untersucht (174). In der 2019 publizierte REWIND Studie wurde hierzu die Anwendung von 1,5mg Dulaglutid einmal wöchentlich subkutan über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5,4 Jahren untersucht (189). Während der zusammengesetzte primäre Endpunkt aus einem kardiovaskulären oder unbekanntem Todesfall sowie nicht tödlichen ischämischen Insult und Myokardinfarkt in der Placebogruppe bei 13,4 % aufgetreten ist, betraf dies in der Dulaglutidgruppe lediglich 12,0 % der Teilnehmer*innen (189). Auch bezüglich eines zusammengesetzten mikrovaskulären Endpunkts aus diabetischer Retinopathie und Nierenerkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem Auftreten von 20,6 % in der Placebogruppe und 18,4 % in der mit Dulaglutid behandelten Gruppe (189). Kein signifikanter Unterschied ist in der Studie bezüglich Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität zu vermerken (189). Auch in der SUSTAIN-6 Studie zu Semaglutid mit einer 0,5mg und 1,0mg Dosierung im Vergleich zu Placebo über etwa 2 Jahre konnte bezüglich des primären Endpunkts mit kardiovaskulärem Tod und/oder nicht tödlichem Schlaganfall und Myokardinfarkt ein signifikant niedrigeres Auftreten festgestellt werden, mit ähnlichen Ergebnissen zwischen den beiden

Dosisgruppen (190). Während der primäre Endpunkt in der Placebogruppe in 8,9 % vorgekommen ist, waren 6,6 % der Semaglutid erhaltenden Personen betroffen (190). Eine signifikant niedrigere Rate für den GLP-1 Rezeptor Agonisten lag auch bei der isolierten Betrachtung der nicht tödlichen Schlaganfälle vor mit 1,6 % zu 2,7 % sowie bezüglich der Verschlechterung oder dem Aufkommen einer Nephropathie mit 3,8 % zu 6,1 % (190). Eine weitere Auffälligkeit, welche sich jedoch in anderen Untersuchungen nicht darstellt, ist die signifikante Erhöhung in der Semaglutidgruppe von Komplikationen einer diabetischen Retinopathie (3,0 % zu 1,8 %) (190). Ein weiterer Wirkstoff der GLP-1 Rezeptor Agonisten, welcher im Verlauf von durchschnittlich 3,8 Jahren ein signifikant geringeres Auftreten bezüglich des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) gegenüber Placebo zeigte, ist Liraglutid und wurde in der LEADER Studie mit einer Dosierung von 1,8mg täglich verabreicht (191). Während aus der Placebogruppe 14,9 % betroffen waren, stellten es aus der Liraglutidgruppe nur 13,0 % dar (191). Eine Signifikanz lag sowohl für eine geringere Gesamtmortalität (8,2 % zu 9,6 %) als auch alleinige kardiovaskuläre Mortalität (4,7 % zu 6,0 %) in der Liraglutidgruppe im Vergleich zur Placebogruppe vor (191). In der PIONEER 6 Studie zeigt sich über einen Zeitraum von durchschnittlich 1,33 Jahren bezüglich des gleichen primären Endpunkts keine signifikante Überlegenheit von dem täglich oral eingenommenen 14mg Semaglutid zur Placebogruppe, allerdings ist der Wirkstoff auch signifikant nicht unterlegen (192). Ein ähnliches Ergebnis zeichnete sich bezüglich des gleichen primären Endpunkts in der EXSCEL Studie bei der Betrachtung von einmal wöchentlich injiziertem 2mg Exenatid ab (193).

Auch die ELIXA Studie, bei der an Diabetes mellitus Typ II erkrankte Personen mit in den letzten 180 Tagen durchgemachter Hospitalisierung auf Grund von instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt eingeschlossen wurden, zeigte signifikant keine Unterlegenheit, aber auch keine Überlegenheit gegenüber der Placebogruppe in Bezug auf den primären Endpunkt (194). Dieser umfasste hier zusätzlich auch einen Krankenhausaufenthalt durch eine instabile Angina pectoris (194).

Insgesamt acht kardiovaskuläre Outcome Studien zum einen die hier Beleuchteten sowie zwei weitere (HARMONY OUTCOME, AMPLITUDE-O) wurden auch in einer 2021 veröffentlichten Metaanalyse untersucht (195). Es konnte dabei eine signifikante Reduktion von 14 % des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod,

nicht tödlicher Schlaganfall und Myokardinfarkt), 12 % der Gesamtmortalität und 21 % eines zusammengesetzten renalen Endpunkts für GLP-1 Rezeptor Agonisten festgestellt werden (195). Auch einzelne Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, tödlicher als auch nicht tödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigten eine signifikante Reduktion für GLP-1 Rezeptor Agonisten (195). Eine Abnahme der Heterogenität bezüglich des primären Endpunkts und Verbesserung der Hazard Ratio bezüglich sämtlicher Endpunkte konnte zusätzlich durch Ausschluss der ELIXA Studie gezeigt werden (195). Die durch GLP-1 Rezeptor Agonisten modifizierten Faktoren, welche zu dieser Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen beitragen können, sind vielfältig und beinhalten möglicherweise eine Senkung des systolischen Blutdrucks, Körpergewichts, Blutglukosespiegels, Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter, Hemmung von entzündlichen und arteriosklerotischen Vorgängen und Besserung der Funktion des Herzens und der Blutgefäße (174).

Renale Effekte:

In der bereits zuvor betrachteten Metaanalyse konnte auch eine signifikante Reduktion um 21 % der GLP-1 Rezeptor Agonisten auf einen zusammengesetzten Endpunkt der Niere mit Einschluss der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, einer renalen Todesursache, Verdoppelung des Serumkreatinin, einer Reduktion der eGFR um 40 % und Entwicklung einer Makroalbuminurie festgestellt werden (195). Dieser positive Effekt wird dabei vor allem mit einer Stimulierung der Natriurese, Minderung von oxidativem Stress und Entzündung sowie mit der Reduktion von Fibrose in Verbindung gebracht (196).

Körpergewicht:

GLP-1 Rezeptor Agonisten führen des Weiteren auch zu einem vom Wirkstoff und der Dosierung abhängigen Gewichtsverlust (174). Bedingt durch Förderung des Sättigungsgefühls, Minderung des Appetits und Hervorrufung eines Völlegefühls kommt es zu einer Abnahme der Nahrungsaufnahme (174). In einer Metaanalyse mit Einschluss von 64 randomisiert kontrollierten Studien erfolgte der Vergleich der Gewichtsreduktion von den zur Verfügung stehenden GLP-1 Rezeptor Agonisten an übergewichtigen oder adipösen Personen mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung oder vorliegender beziehungsweise abwesender Diabetes

mellitus Erkrankung (197). Die GLP-1 Rezeptor Agonisten in den aufgenommenen Studien, mit einer Therapiedauer zwischen 12 und 160 Wochen führten vereint im Vergleich zu Placebo zu einem Verlust von -3,11kg des Gewichts (197). Bis auf Efpeglenatid mit einem durchschnittlichen Verlust von -3,20kg und Dulaglutid in einer Dosierung < 1,5mg mit einer Reduktion von -0,48kg zeigten alle gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion des Körpergewichts, wie in der folgenden Tabelle angeführt, wobei bezüglich des Ausmaßes eine Heterogenität vorlag (197).

Wirkstoff	Durchschnittlicher Gewichtsverlust
Taspoglutid	-1,71kg
Semaglutid oral	-2,73kg
Semaglutid 2,4mg	-9,88kg
Semaglutid < 2,4mg	-4,33kg
Lixisenatid	-0,62kg
Liraglutid > 1,8mg	-4,49kg
Liraglutid ≤ 1,8mg	-2,72kg
Exenatid extended release	-2,20kg
Exenatid immediate release	-1,82kg
Dulaglutid ≥ 1,5mg	-1,44kg
Dulaglutid < 1,5mg	-0,48kg
Efpeglenatid	-3,20kg

Tabelle 7 **Gewichtsverlust durch GLP-1 Rezeptor Agonisten** (modifiziert nach Table 1 in (197))

Jener Wirkstoff, welcher mit der größten Reduktion des Körpergewichts assoziiert wurde, ist Semaglutid in einer Dosierung von 2,4mg einmal wöchentlich subkutan (197). Den Anschluss bilden folgend Semaglutid in einer Dosierung unter 2,4mg und der Wirkstoff Liraglutid mit einer Verabreichung von > 1,8mg (197). Die Medikamente welche zur Therapie von Adipositas zugelassen wurden stellen ebenfalls Liraglutid 3,0mg einmal täglich und Semaglutid 2,4mg einmal wöchentlich dar (198).

Blutdruck:

In einer Netzwerk-Metaanalyse mit Inklusion von Studien zu Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid und Albiglutid zeigte sich gegenüber anderen Antidiabetika und Placebo eine Reduktion des systolischen Blutdrucks in einem Bereich von -1,84mmHg bis -4,60mmHg (199). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks zeigte sich ausschließlich bei der zweimal täglichen Anwendung von Exenatid 10µg eine signifikante Abnahme von -1,08mmHg gegenüber Placebo (199).

3.3 Vergleich von DPP-4 Hemmern, SGLT2-Hemmern und GLP-1 Rezeptor Agonisten

3.3.1 Effizienz

Um die Effizienz der drei näher betrachteten Wirkstoffe zu vergleichen, wird auf die Fähigkeit zur Senkung des HbA_{1c} Werts sowie eine möglicherweise ebenfalls vorhandene Wirkung zur Senkung des Körpergewichts und Blutdrucks eingegangen und eine Gegenüberstellung durchgeführt.

3.3.1.1 HbA_{1c}

Bei Gegenüberstellung der Daten zu den absoluten Senkungen des HbA_{1c}-Werts in den betrachteten Metaanalysen der drei beleuchteten Wirkstoffgruppen lässt sich ein Überblick zur Effizienz der Antidiabetika schaffen. Während sich bei den Wirkstoffen der DPP-4 Hemmern der Reduktionsbereich des HbA_{1c}-Werts zwischen -0,55 % für Linagliptin 5mg und -0,88 % für Vildagliptin 50mg erstreckt, liegt der Bereich bei den SGLT2-Hemmern im Rahmen von -0,35 % für Dapagliflozin 2,5mg und -0,79 % für Canagliflozin 300mg (112,163). Die minimalste Reduktion des HbA_{1c} durch die GLP-1 Rezeptor Agonisten wurde mit -0,42 % durch die Gabe von Exenatid 5µg zweimal täglich erreicht, wohingegen für die maximale Grenze mit einer Abnahme von -1,09 % Dulaglutid 1,5mg und Exenatid 2mg einmal wöchentlich verantwortlich sind (187). Die höchsten Senkungen der HbA_{1c}-Werte sind anhand dieser Daten somit durch GLP-1 Rezeptor Agonisten zu erreichen (112,163,187). Der Vergleich der Gesamtreduktion zeigt einen Wert von -0,62 % für die SGLT2-Hemmer und -0,77 % für die DPP-4 Hemmer (112,163). Ein errechneter Durchschnittswert der HbA_{1c} Senkung durch GLP-1 Rezeptor Agonisten auf Grund fehlender Angaben in der Netzwerk-Metaanalyse weist -0,79 % auf (187). Die durch

diesen Vergleich gewonnenen Erkenntnisse werden ebenfalls durch eine Modellbasierte-Metaanalyse unterstützt (200). Diese liefert auf 76 Studien basierende, simulierte Daten bezüglich der Reduktion des HbA_{1c}-Werts 90 Tage nach dem eine zusätzliche Therapie zu Metformin mit einem SGLT2-Hemmer, GLP-1 Rezeptor Agonisten oder DPP-4 Hemmer begonnen wurde (200). Während SGLT2-Hemmer mit einer relativen Reduktion des HbA_{1c} Ausgangswerts um -6,9 % bis -9,2 % und DPP-4 Hemmer mit -7,6 % bis -10,0 % eine ähnliche Ausprägung zeigten, wiesen die einmal wöchentlich verabreichten GLP-1 Rezeptor Agonisten 0,75mg Dulaglutid mit -14,7 % und 2mg Exenatid mit -16,8 % sowie das einmal täglich angewendete 0,9mg Liraglutid mit -14,7 % eine verstärkte relative Reduktion im Vergleich auf (200).

3.3.1.2 Körpergewicht

Während für die Wirkstoffgruppe der DPP-4 Hemmer eine neutrale Stellung bezüglich des Körpergewichts eingenommen wird, geht die Anwendung von SGLT2-Hemmern als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten mit einer Reduktion einher (121,122,170,174). In einer 2023 veröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse in welcher sowohl SGLT2-Inhibitoren als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten eingeschlossen und Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus untersucht wurden, zeigte sich im Vergleich mit Placebo die größte Reduktion von -11,51 kg des Körpergewichts durch Semaglutid 2,4mg (201). Der Bereich in dem die SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin 10mg, Canagliflozin 300mg und Empagliflozin 10mg) gegenüber Placebo das Körpergewicht senkten, erstreckte sich im Durchschnitt von -1,60kg bis -2,51kg (201). Bei den integrierten GLP-1 Rezeptor Agonisten liegt der besagte Bereich zwischen -1,28kg und -11,51kg (201). Ein Unterschied stellt außerdem die zusätzliche Zulassung der Wirkstoffe Semaglutid und Liraglutid zur Behandlung von Adipositas dar (198). Eine weitere Metaanalyse, welche im Jahr 2017 veröffentlicht wurde, lieferte keinen Hinweis für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffgruppen SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten bezüglich der Reduktion des Körpergewichts (202). Jede Wirkstoffgruppe zeigte jedoch separat gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Abnahme, welche durchschnittlich bei den SGLT2-Inhibitoren -2,01kg betrug und für die GLP-1 Rezeptor Agonisten -1,59kg ausmachte (202). Semaglutid, welches zur größten

Reduktion in der ersten beschriebenen Metaanalyse geführt hat, war in dieser Analyse nicht Teil der GLP-1 Rezeptor Agonisten (201,202).

3.3.1.3 Blutdruck

Ein blutdrucksenkender Effekt durch DPP-4 Inhibitoren zeigt sich auf Grund unterschiedlicher Studienergebnisse kontrovers (125). Für die SGLT2-Hemmer als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten konnte mit Hilfe einer Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse ein Effekt auf den Blutdruck nachgewiesen werden (172,199). Während in der Metaanalyse zu den SGLT2-Hemmern sowohl eine signifikante Reduktion des systolischen als auch diastolischen Blutdrucks beschrieben wird, konnte in der Netzwerkanalyse zu den GLP-1 Rezeptor Agonisten nur für einen Wirkstoff eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks nachgewiesen werden (172,199). In einer vergleichenden Analyse mit 544 an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Personen, welche entweder mit SGLT2-Hemmern oder GLP-1 Rezeptor Agonisten therapiert wurden, zeigte sich in Bezug auf den diastolischen Blutdruck um -3,8mmHg als auch den arteriellen Mitteldruck um -4,1mmHg eine signifikant stärkere Reduktion durch SGLT2-Hemmer (203).

3.3.2 Sicherheit

3.3.2.1 Kardiovaskuläre Effekte

Informationen zum Vergleich der kardiovaskulären Sicherheit der drei näher betrachteten Wirkstoffgruppen lieferte eine Netzwerk-Metaanalyse, welche insgesamt 23 Studien beinhaltet (204). Während sich für DPP-4 Hemmer keinerlei positive Effekte in den untersuchten Endpunkten gegenüber Placebo finden konnten, zeigte sich bei der Betrachtung des zusammengesetzten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Insult und Myokardinfarkt sowohl für SGLT2-Hemmer mit 11 % als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten mit 13 % gegenüber der Placebogruppe eine Risikoreduktion (204). Die einzeln betrachteten Endpunkte eines nicht tödlichen Herzinfarkts, reduziert um 13 % durch SGLT2-Hemmern und 9 % durch GLP-1 Rezeptor Agonisten, sowie des Auftretens eines kardiovaskulären Todes, reduziert um 14 % durch SGLT2-Hemmer und 13 % durch GLP-1 Rezeptor Agonisten gegenüber Placebo, liefern ebenfalls vorteilhafte Ergebnisse für beide Wirkstoffgruppen (204). Während das Risiko eines nicht tödlichen Insults lediglich

durch die Anwendung von GLP-1 Rezeptor Agonisten signifikant gegenüber Placebo um 16 % reduziert werden kann, bieten die SGLT2-Hemmer eine stärkere Reduktion (um 31 % gegenüber Placebo) bezüglich der Gefahr eines Krankenhausaufenthalts durch Herzinsuffizienz im Vergleich zu den GLP-1 Rezeptor Agonisten (mit 10 % Reduktion) (204). Ein weiterer untersuchter und gegenübergestellter Endpunkt zur Evaluierung der kardiovaskulären Effizienz der drei Wirkstoffgruppen stellt die Gesamtmortalität dar, welche im Vergleich zur Placebogruppe sowohl für die Anwendung von SGLT2-Hemmern als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten mit einer Abnahme von 12 % einhergeht (204). Die erhobenen Daten werden auch durch ähnliche Ergebnisse einer weiteren Netzwerkanalyse unterstützt (205).

3.3.2.2 Renale Effekte

Auch die teilweise unterschiedlichen renalen Ergebnisse der einzelnen Studien wurden in selbiger Netzwerk-Metaanalyse in einem zusammengesetzten Endpunkt gegenübergestellt und bieten einen Überblick über die renoprotektiven Eigenschaften der Wirkstoffgruppen im Vergleich zueinander (204). Sowohl SGLT2-Hemmer (um 36 %) als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten (um 18 %) führen im Gegensatz zu den DPP-4 Hemmern in der Gegenüberstellung mit der Placebogruppe zu einer Reduktion des Auftretens dieses Endpunkts, wobei jene der SGLT2-Hemmer sich stärker präsentiert als die der GLP-1 Rezeptor Agonisten (204). Ein ähnliches Bild zeigt sich diesbezüglich auch in einer weiteren Netzwerkanalyse (205).

3.3.2.3 Hypoglykämie

Das Risiko für die Entstehung einer Hypoglykämie ist sowohl für DPP-4 Hemmer, SGLT2-Inhibitoren als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten auf Grund ihres Wirkmechanismus gering (89,127,173).

3.4 Klinischer Einsatz der Antidiabetika

Im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus Typ II wird ein von individuellen Faktoren abhängiges HbA_{1c}-Ziel angestrebt (4). Liegen erst eine kurze Erkrankungsdauer und vermutete lange Lebensdauer vor, sollte wenn möglich ein

HbA_{1c}-Wert von $\leq 6,5\%$ oder andernfalls wenn nicht erreichbar $\leq 7,0\%$ angestrebt werden (4). Ein HbA_{1c}-Wert von $\leq 8,0\%$ ist hingegen für Personen mit einer verkürzten Lebenszeit, mehreren durch die Krankheit bedingten Komplikationen oder bereits gehäuft aufgetretenen, ausgeprägten Hypoglykämien hinreichend (4). Die Basis des Diabetes mellitus Typ II Therapieschemas, welche bei allen Patient*innen gesetzt werden sollte, stellt die Modifikation des Lebensstiles dar (4). Ist der*die betroffene Patient*in bis auf seine*ihre Diabetes mellitus Erkrankung gesund und besitzt keine Begleiterkrankungen wird primär zu Beginn Metformin zur antihyperglykämischen Therapie herangezogen, welches bei fehlender Erreichung des Therapieziels und Ziel der Gewichtskontrolle oder Reduktion des Risikos für Hypoglykämien durch sowohl SGLT2-Hemmer als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten ergänzt werden kann (4). Besteht dadurch dennoch keine ausreichende Senkung des HbA_{1c}-Werts muss ein weiteres Antidiabetikum wie ein DPP-4 Hemmer - wenn noch kein GLP-1 Rezeptor Agonist angewendet wird - Sulfonylharnstoff, Basalinsulin oder Pioglitazon kombiniert werden (4). Liegt bei der zu behandelnden Person eine Herzinsuffizienz vor sind primär nicht abhängig vom HbA_{1c}-Wert SGLT2-Hemmer in Kombination mit Metformin einzusetzen ebenso wie beim Vorliegen einer chronischen Erkrankung der Niere, wobei bei Vorliegen von Kontraindikationen GLP-1 Rezeptor Agonisten zur Anwendung kommen (4). Sollte es hier ebenfalls zu keiner ausreichenden Senkung des HbA_{1c}-Werts kommen, sind weitere als kardiovaskulär sicher eingestufte Wirkstoffe anzuwenden (4). Die Anwendung von SGLT2-Hemmern oder GLP-1 Rezeptor Agonisten in Kombination mit Metformin unabhängig vom HbA_{1c}-Wert als primäre Medikation zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II ist ebenfalls bei Patient*innen mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko dafür durchzuführen (4). Als Hochrisikopersonen gelten dabei jene ab dem 55. Lebensjahr, welche zusätzlich eine reduzierte eGFR $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$, Albuminurie, eine Hypertrophie des linken Ventrikels oder einen Verschluss der Karotiden, Beinarterien oder Koronararterien über 50 % aufweisen (4). Bei unzureichender Einstellung ist ein weiteres sich unterscheidendes Antidiabetikum wie beispielsweise ein SGLT2-Hemmer, GLP-1 Rezeptor Agonist, DPP-4 Hemmer (nicht allerdings in Kombination mit GLP-1 Rezeptor Agonisten), Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder Basalinsulin zu wählen (4).

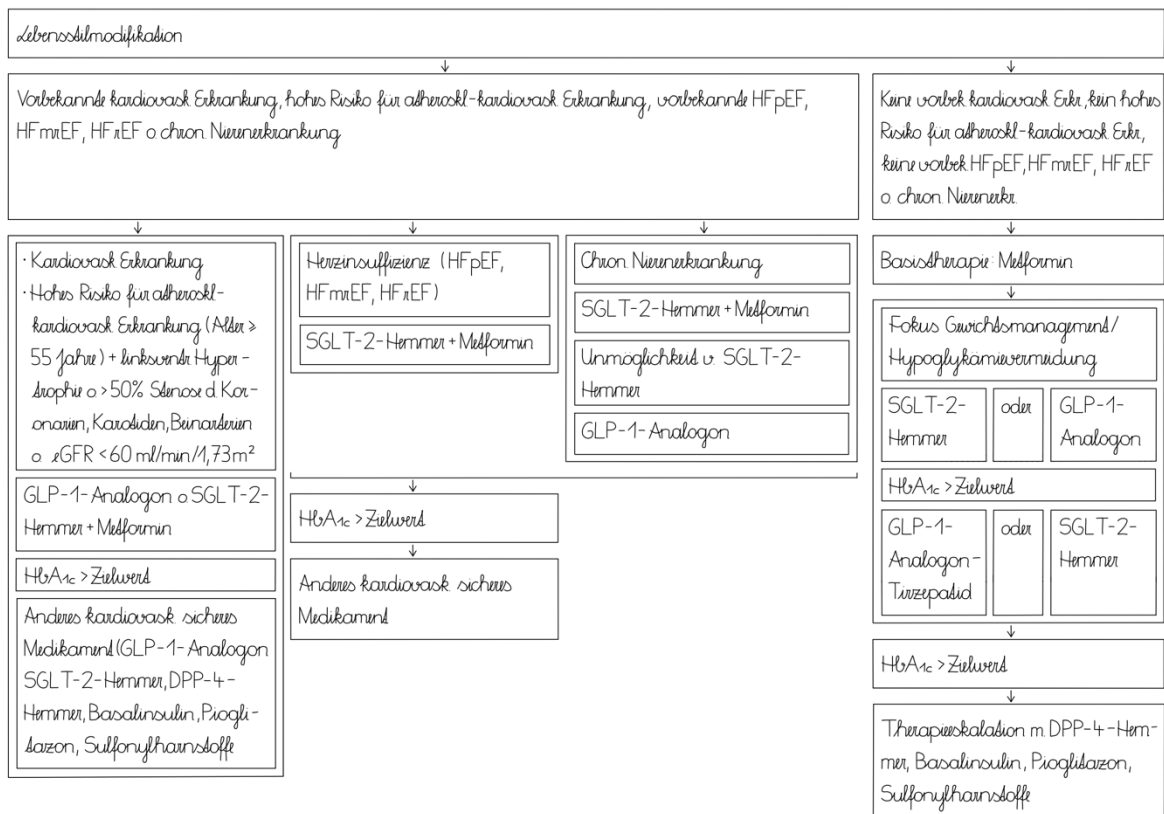


Abbildung 12 Therapieschema des Diabetes mellitus Typ II (modifiziert nach Abb. 1 in (4))

4 Diskussion

Im Zuge einer genauen Untersuchung der drei neueren Wirkstoffgruppen DPP-4 Hemmer, SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten, welche zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II bei Erwachsenen herangezogen werden, wurde deren Wirkmechanismus sowie deren Effektivität und Sicherheit zur Senkung des Blutglukosespiegels herausgearbeitet. Während zur Beurteilung des Ausmaßes des den Blutzuckerspiegel senkenden Effekts der HbA_{1c}-Wert Verwendung findet, erfolgt in Bezug auf die Sicherheit, die Betrachtung des kardiovaskulären und renalen Effekts durch unterschiedliche in Studien erhobene Endpunkte sowie die Evaluierung der Auswirkungen der Wirkstoffgruppen auf das Körpergewicht, den Blutdruck und das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien. Als Grundlage der Therapie des Diabetes mellitus Typ II gilt es modifizierende Maßnahmen des Lebensstils wie beispielsweise eine individuelle Adaptierung der Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung und Senkung des Körpergewichts sowie die Teilnahme an einer Diabetesschulung zu ergreifen (73,74,76,80,88). Je nach Anwendung der verfügbaren, zahlreichen Antidiabetika, welche für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ II zur Verfügung stehen, wird die Reduktion des Blutzuckerspiegels über verschiedene Mechanismen geregelt (94). Die oral einzunehmenden SGLT2-Inhibitoren führen durch ihre Hemmung der Glukose-Reabsorption in der Niere zu dessen Verlust und Abnahme der Konzentration im Blut (128,129). DPP-4 Hemmer, welche ebenfalls peroral eingenommen werden, sorgen für eine Inhibierung der DPP-4 und führen dadurch zu einem Anstieg der sonst durch dieses Enzym inaktivierten Inkretinhormone (89,95–97). Eine weitere Wirkstoffgruppe, welche über den Inkretinweg in die Senkung des Blutglukosespiegels eingreift, stellen die GLP-1 Rezeptor Agonisten dar (176,206). Über diese parenteral durch subkutane Injektion verabreichten Analoga des Inkretinhormons GLP-1 kann die Insulinsekretion angeregt, die Glukagonsekretion minimiert und die Motilität des Magens verlangsamt werden (174,176,177). Alle drei genauer untersuchten Wirkstoffgruppen zeigten bei der Betrachtung des HbA_{1c}-Werts ihre Effektivität zur Senkung des Blutglukosespiegels (112,163,187). Im Zuge des Vergleichs der Studien und Metaanalysen zu den separaten drei Arzneimittelgruppen zeigten sich die stärksten Senkungen des HbA_{1c}-Werts für Wirkstoffe der GLP-1 Rezeptor Agonisten (112,163,187). Ein übereinstimmendes

Bild lieferte auch eine Modell-basierte-Metaanalyse in der die ausgeprägteste Reduktion des HbA_{1c}-Werts ebenfalls durch GLP-1 Rezeptor Agonisten erreicht werden konnte, während SGLT2-Inhibitoren und DPP-4 Hemmer für eine etwa einander ähnliche Reduktion diesbezüglich sorgten (200).

Gegenüber den gewichtsneutralen DPP-4 Hemmern besteht sowohl für die SGLT2-Inhibitoren als auch die GLP-1 Rezeptor Agonisten durch deren zusätzlichen das Körpergewicht senkenden Effekt ein Vorteil (121,122,170,174). Die Reduktion durch SGLT2-Inhibitoren erstreckte sich dabei in einer Netzwerk-Metaanalyse von -1,60kg bis -2,51kg, wohingegen GLP-1 Rezeptor Agonisten mit einem Bereich von -1,28kg bis -11,51kg die Fähigkeit zu einer stärkeren Reduktion des Gewichts zeigten (201). In einer weiteren Metaanalyse konnte zwischen den zwei Wirkstoffgruppen diesbezüglich allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (202). Die Wirkstoffe Liraglutid und Semaglutid werden zusätzlich neben ihrem Einsatz im Diabetesmanagement auch bei der medikamentösen Behandlung von Adipositas eingesetzt (198).

Während für SGLT2-Hemmer als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten noch ein blutdrucksenkender Effekt in einer Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse nachgewiesen werden konnte, zeigte sich die Datenlage bei den DPP-4 Hemmern hingegen kontrovers (125,172,199).

Zur Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit dieser drei Wirkstoffgruppen wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen bis auf ein etwas häufigeres Auftreten einer Hospitalisierung bezüglich Herzinsuffizienz in der Studie zu Saxagliptin im Grunde keine negativen Effekte festgestellt werden konnten (113–117,147–149,165,174,189–191,195). Im Gegensatz konnte sowohl für SGLT2-Hemmer als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten in zahlreichen Endpunkten ein Vorteil gegenüber einer Placebogruppe festgestellt werden, wohingegen sich jedoch für DPP-4 Hemmer keine positiven Effekte zeigten (204). Beide Wirkstoffgruppen sorgten etwa in gleichem Maße für eine Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Insult und Myokardinfarkt als auch der einzelnen Endpunkte nicht tödlicher Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Todesfall gegenüber Placebo (204). In Bezug auf den Endpunkt der Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz zeigte sich eine Überlegenheit der SGLT2-Hemmer, während eine Senkung von nichttödlichen Schlaganfällen signifikant durch GLP-1 Rezeptor Agonisten erreicht werden kann (204). Auch bei Betrachtung der renalen

Ergebnisse der Metaanalyse präsentierte sich anders als bei den DPP-4 Hemmern für GLP-1 Rezeptor Agonisten und SGLT2-Hemmer ein protektiver Effekt für die Niere, welcher bei den SGLT2-Hemmern sogar noch etwas stärker ausgeprägt war als bei den GLP-1 Rezeptor Agonisten (204). Für die Niere konnten allerdings in anderen, nur DPP-4 Hemmer einschließenden Metaanalysen ebenfalls positive Effekte durch jene über die Abnahme der Albumin Kreatinin-Ratio nachgewiesen werden, weshalb hier noch weitere Untersuchung für genauere Aussagen benötigt werden (101,118–120). Ein weiterer Punkt in welchem sich wiederum alle drei betrachteten Wirkstoffgruppen ähneln, stellt das geringe Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien dar (89,127,173).

In Zusammenschau der erhobenen Informationen und Daten kann auf die gewonnenen Vorteile der Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ II durch die drei neueren Wirkstoffgruppen aufmerksam gemacht werden. Neben ihrer nachgewiesenen Effektivität zur Senkung des Blutglukosespiegels besteht in allen drei Gruppen keine Eigenschaft die zu einer Zunahme des Körpergewichts oder einem ausgeprägten Risiko für Hypoglykämien führt (89,121,122,127,173,174,200). Im Gegensatz hierzu zeigen sich sogar für GLP-1 Rezeptor Agonisten als auch für SGLT2-Inhibitoren eine Abnahme des Körpergewichts, Reduktion des Blutdrucks sowie positive kardiovaskuläre als auch renale Effekte (170,172,199,202,204). Diese, in zahlreichen Studien und Untersuchungen festgestellten Eigenschaften legen die Begründungen für den Stellenwert der drei Wirkstoffgruppen im Therapieschema des Diabetes mellitus Typ II der Österreichischen Diabetes Gesellschaft dar (4).

Im Rahmen dieser Arbeit wird das durch diese neueren Antidiabetika gewonnene Potenzial und der Fortschritt zur gleichzeitigen Senkung des Blutzuckerspiegels als auch des kardiovaskulären sowie renalen Risikos beleuchtet und auf die Bedeutung für die an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Personen hingewiesen. Bereits jetzt finden sowohl SGLT2-Hemmer als auch GLP-1 Rezeptor Agonisten in ausgewählten Patient*innengruppen als Medikamente erster Wahl ihre Anwendung in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II. Aber auch die Gruppe der DPP-4 Hemmer bietet durch seine Eigenschaften eine gute Alternative zu den anderen Antidiabetika. Für die Zukunft könnten sich bei einer Senkung der Kosten die SGLT2-Hemmer als auch die GLP-1 Rezeptor Agonisten, meiner Meinung nach,

auf Grund ihrer zahlreichen positiven Eigenschaften als generelles Antidiabetikum erster Wahl gegenüber Metformin durchsetzen.

Literaturverzeichnis

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brüssel; 2021.
2. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, u. a. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Juli 2008;4(7):382–93.
3. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes.* 1. April 2008;26(2):77–82.
4. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Schernthaner G, Brix J, Ludvik B, u. a. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):32–44.
5. Blum HE, Müller-Wieland D, Amann-Vesti B, Arnold C, Bals R, Bauer S, u. a. *Klinische Pathophysiologie.* 10th ed. Blum HE, Müller-Wieland D, Herausgeber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. 149–173 S.
6. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. *Duale Reihe Physiologie.* 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021. 398–412 S.
7. Horn F, Franziska Blaeschke, Katharina Trugenberg, Matthias Gröll, Carina Polzer, Katharina Lechner, u. a. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021. 435–449 S.
8. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia.* Mai 2021;64(5):994–1006.
9. Herold G. *Innere Medizin 2020.* Köln: Gerd Herold; 2020. 722–750 S.
10. Bobbert T, Mai K, Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel online. De Gruyter; 2023 [zitiert 4. August 2023]. Diabetes Mellitus (DM). Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Diabetes%20mellitus/K05U4/doc/>
11. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, u. a. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ.* 11. September 2019;366.
12. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R. *Österreichischer Diabetesbericht 2017.* Wien; 2017 Dez.

13. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, u. a. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30. August 2020;21(17):6275.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 1. Jänner 2022;45(Supplement_1):S17–38.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1. Jänner 2014;37(Supplement_1):S81–90.
16. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, u. a. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 1. Juli 2020;43(7):1617–35.
17. Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *J Diabetes Investig.* April 2023;14(4):503–15.
18. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 20. März 2018;13(3).
19. Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* November 2020;63(11):2359–71.
20. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, u. a. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 21. Juli 2015;351:h3576.
21. Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia.* November 2009;52(11):2277–87.
22. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg.* 2003;58(6):335–41.
23. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews.* Mai 2005;26(2):19–39.
24. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* März 2004;47(3):357–66.

25. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Mai 2011;34(Suppl 2):S251–7.
26. Hartstra A V., Bouter KEC, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Jänner 2015;38(1):159–65.
27. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):7–17.
28. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 23. November 2016;355:i5953.
29. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, u. a. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes*. November 2017;41(11):1615–20.
30. Bonora E, Tuomilehto J. The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C. *Diabetes Care*. 1. Mai 2011;34(Suppl 2):184-S190.
31. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. April 2009;16(2):113–8.
32. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 3. Juli 2016;11:95–104.
33. 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? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 28. November 2013;6:477–91.
34. Kaser S, Sourij H, Clodi M, Schneeweiß B, Laggner AN, Luger A. Therapie der akuten diabetischen Stoffwechsellentgleisungen bei Erwachsenen (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):237–41.
35. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, u. a., Herausgeber. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National

- Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. S. 17_1-17_19.
36. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Juli 2009;32(7):1335–43.
 37. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 1. November 2014;37(11):3124–31.
 38. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1. Mai 2005;28(5):1245–9.
 39. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. September 2001;44(Suppl 2):14–21.
 40. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 7. November 2017;2017.
 41. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA*. 15. Mai 2002;287(19):2570–81.
 42. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death: A Population-Based Study of 13 000 Men and Women With 20 Years of Follow-up. *Arch Intern Med*. 12. Juli 2004;164(13):1422–6.
 43. Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, Kaser S, Horn S, Antlanger M, u. a. Diabetische Nierenerkrankung (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):182–94.
 44. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 7. August 2017;12(8):1366–73.
 45. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, u. a. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 1. Oktober 2014;37(10):2864–83.

46. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, u. a. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* Jänner 2003;63(1):225–32.
47. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, u. a. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *J Nephrol.* Februar 2020;33(1):9–35.
48. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 7. Dezember 2017;12(12):2032–45.
49. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* September 2021;50(3):431–55.
50. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care.* 1. Jänner 2005;28(1):164–76.
51. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *The Review of Diabetic Studies.* 10. August 2015;12(1–2):110–8.
52. Pollreisz A, Gasser-Steiner V, Gerendas B, Mennel S, Radda S, Sacu S, u. a. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):195–200.
53. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, u. a. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* Februar 2001;44(2):156–63.
54. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes—Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One.* 15. Juli 2015;10(7):e0132492.

55. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, u. a. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. Jänner 2020;127(1):66–145.
56. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, u. a. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 7. Jänner 2020;41(2):255–323.
57. Köhler G, Eichner M, Abrahamian H, Kofler M, Sturm W, Menzel A. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):164–81.
58. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, u. a. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 13. Juni 2019;5(1):41.
59. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. Juni 2012;11(6):521–34.
60. Bondar A, Popa AR, Papanas N, Popoviciu M, Vesa CM, Sabau M, u. a. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med*. Juli 2021;22(1):690.
61. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 20. Februar 2019;14(2):e0212574.
62. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, u. a. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1. Jänner 2017;40(1):136–54.
63. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 26. Mai 2021;12:671257.
64. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. Juni 2016;17(6):917.
65. Meijer JWG, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, u. a. Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy With the Diabetic Neuropathy

- Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *Diabetes Care*. 1. März 2003;26(3):697–701.
66. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1. Juni 2003;26(6):1895–901.
 67. Boulton AJM. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 29. April 2008;24(Suppl 1):3–6.
 68. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. Juni 2017;14(3):537–45.
 69. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, u. a. Use of the SINBAD Classification System and Score in Comparing Outcome of Foot Ulcer Management on Three Continents. *Diabetes Care*. 1. Mai 2008;31(5):964–7.
 70. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 1. März 2018;41(3):513–21.
 71. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy: What is it and can it be fixed? *Circ Res*. 12. April 2019;124(8):1160–2.
 72. Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. Juni 2022;13(6):930–40.
 73. Klammer C, Schindler K, Bugl R, Plazek D, Vötter M, Kirchner T, u. a. Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):62–77.
 74. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Timothy Garvey W, Karen Lau KH, MacLeod J, u. a. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 1. Mai 2019;42(5):731–54.
 75. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, u. a. Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 1. Februar 2012;35(2):434–45.

76. Clodi M, Toplak H, Resl M, Brix J, Leitner DR, Harreiter J, u. a. Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):91–7.
77. Wing RR, Bahnson JL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Egan C, u. a. Long Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: Four Year Results of the Look AHEAD Trial. *Arch Intern Med.* 27. September 2010;170(17):1566–75.
78. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, u. a. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet.* 10. Februar 2018;391(10120):541–51.
79. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine.* 7. Februar 2002;346(6):393–403.
80. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Moser O, Weitgasser R, Lackinger C. Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):78–83.
81. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, u. a. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1. November 2016;39(11):2065–79.
82. Brath H, Kaser S, Tatschl C, Fischer-See S, Fasching P. Rauchen, erhitzte Tabakprodukte, Alkohol und Diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):84–90.
83. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Dezember 2015;3(12):958–67.
84. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation.* November 2005;20(11):2414–9.
85. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation.* 10. November 2015;132(19):1795–804.

86. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, u. a. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med*. 16. August 2018;379(7):623–32.
87. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm EB. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. Dezember 2001;38(7):1836–42.
88. Weitgasser R, Ciardi C, Traub J, Barta M, Riedl M, Clodi M, u. a. Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 20. April 2023;135(Suppl 1):137–42.
89. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 19. Juni 2019;10:389.
90. Erstattungskodex-EKO. Wien: Dachverband der Sozialversicherungsträger; 2023. 380–393 S.
91. Patel BD, Ghate MD. Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Eur J Med Chem*. 3. März 2014;74:574–605.
92. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 23. Mai 2023;10:1130625.
93. Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, Miyaguchi I, Tanaka Y, Ishii S, u. a. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun*. 3. Mai 2013;434(2):191–6.
94. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, Herausgeber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. 487–501 S.
95. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 3. April 2020;11:178.
96. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, u. a. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. Juni 2012;34(6):1247-1258.e22.

97. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15. Februar 2019;10:80.
98. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Diabetes Therapy*. Juni 2014;5(1):1–41.
99. Gallwitz B. Management of patients with type 2 diabetes and mild/moderate renal impairment: profile of linagliptin. *Ther Clin Risk Manag*. 14. Mai 2015;11:799–805.
100. Franch-Nadal J, Gatiús JR, Mata-Cases M, Ortega E, Valles JA, Vlachó B, u. a. Compliance with the DPP-4 inhibitors dose adjustment recommendations based on renal function in a population database. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. Februar 2022;69(2):83–91.
101. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, u. a. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *Kidney Med*. 29. September 2021;3(6):1065–73.
102. Thomas MC, Paldánus PM, Ayyagari R, Ong SH, Groop PH. Systematic Literature Review of DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment. *Diabetes Therapy*. September 2016;7(3):439–54.
103. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*. September 2010;35(9):509–13.
104. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*. Oktober 2018;154(10):1152–8.
105. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, u. a. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *Journal of Investigative Dermatology*. Juli 2018;138(7):1659–61.
106. Hung CT, Chang YL, Wang WM. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Related Bullous Pemphigoid: Clinical, Laboratory, and Histological Features, and Possible Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. November 2022;23(22):14101.

107. Kuwata H, Nishioka Y, Noda T, Kubo S, Myojin T, Higashino T, u. a. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and increased risk for bullous pemphigoid within 3 months from first use: A 5-year population-based cohort study using the Japanese National Database. *J Diabetes Investig.* März 2022;13(3):460–7.
108. Pinto LC, Rados D V., Barkan SS, Leitão CB, Gross JL. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 15. Jänner 2018;8(1):782.
109. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1. Februar 2017;40(2):284–6.
110. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, u. a. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 1. Jänner 2023;46(Supplement_1):S140–57.
111. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research.* Juni 2008;40(6):427–30.
112. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, u. a. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open.* 16. Februar 2015;5(2):e005892.
113. Hanssen NMJ, Jandeleit-Dahm KAM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes: What have we learned from the CARMELINA trial? *Diab Vasc Dis Res.* Juli 2019;16(4):303–9.
114. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, u. a. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 3. Oktober 2013;369(14):1327–35.
115. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, u. a. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 16. Juli 2015;373(3):232–42.

116. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, u. a. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 3. Oktober 2013;369(14):1317–26.
117. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, u. a. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1. Jänner 2019;321(1):69–79.
118. Bae JH, Kim S, Park EG, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology and Metabolism*. März 2019;34(1):80–92.
119. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, Von Eynatten M. Linagliptin Lowers Albuminuria on Top of Recommended Standard Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Dysfunction. *Diabetes Care*. 1. November 2013;36(11):3460–8.
120. Kawanami D, Takashi Y, Takahashi H, Motonaga R, Tanabe M. Renoprotective Effects of DPP-4 Inhibitors. *Antioxidants*. Februar 2021;10(2):246.
121. Dicker D. DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 1. Mai 2011;34(Suppl 2):276–8.
122. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 11. Juli 2007;298(2):194–206.
123. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. April 2007;76(1):132–8.
124. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. August 2007;30(8):1979–87.
125. Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, u. a. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens*. Juli 2019;32(7):695–702.

126. Takeda H, Sasai N, Ito S, Obana M, Takuma T, Takai M, u. a. Efficacy and Safety of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis of the ATAK-J Study. *J Clin Med Res*. Februar 2016;8(2):130–40.
127. Zurek AM, Yendapally R, Urteaga EM. A Review of the Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Focus on Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Spectrum*. 1. Mai 2017;30(2):137–42.
128. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. August 2019;16(16):2965.
129. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *Journal of Biological Chemistry*. 16. Oktober 2020;295(42):14379–90.
130. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. Oktober 2018;61(10):2087–97.
131. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 30. Dezember 2021;2(12):2027–37.
132. Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, Cutler DL, Amin NB, Terra SG, u. a. Overview of the Clinical Pharmacology of Ertugliflozin, a Novel Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. August 2020;59(8):949–65.
133. Andreea MM, Surabhi S, Razvan-Ionut P, Lucia C, Camelia N, Emil T, u. a. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits? *Medicina (Kaunas)*. April 2023;59(4):742.
134. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 26. Juni 2020;19:98.
135. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1. Jänner 2001;280(1):F10–8.
136. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 1. August 2011;32(4):515–31.
137. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non–Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes*. 1. Dezember 2005;54(12):3427–34.

138. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Februar 2017;24(1):73–9.
139. Liu J, Lee TW, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes*. 1. September 2012;61(9):2199–204.
140. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans. *Diabetes*. 1. Oktober 2013;62(10):3324–8.
141. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, u. a. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 1. August 2013;36(8):2154–61.
142. Saeed MA, Narendran P. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: A review of the literature. *Drug Des Devel Ther*. 10. Dezember 2014;8:2493–505.
143. Triplitt C, Cornell S. Canagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 18. Oktober 2015;8:73–81.
144. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 30. Oktober 2015;9:5793–803.
145. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 10. Oktober 2016;93:244–52.
146. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract*. März 2014;103(3):373–81.
147. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, u. a. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26. November 2015;373(22):2117–28.
148. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, u. a. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17. August 2017;377(7):644–57.

149. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, u. a. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24. Jänner 2019;380(4):347–57.
150. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, u. a. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1. Februar 2019;9(1):e022577.
151. Cheng L, Li YY, Hu W, Bai F, Hao HR, Yu WN, u. a. Risk of bone fracture associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. Oktober 2019;45(5):436–45.
152. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol*. 25. Mai 2022;21:83.
153. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Med*. Oktober 2019;132(10):S49-S57.e5.
154. Jaber A, Seth B, Steenkamp D, Alexanian S, Borkan SC. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: Metabolic Acidosis With a Twist. *Clinical Diabetes*. 1. Oktober 2016;34(4):214–6.
155. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, u. a. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. April 2018;42(Suppl 1):S255–82.
156. Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management Of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview. *Pharmacy and Therapeutics*. Juli 2015;40(7):451–62.
157. Sacks DA, Feig DS. Caring for pregnant women whose diabetes antedates pregnancy: is there room for improvement? *Diabetologia*. Mai 2018;61(5):1022–6.
158. Van Baar MJB, Van Ruiten CC, Muskiet MHA, Van Bloemendaal L, IJzerman RG, Van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. 1. August 2018;41(8):1543–56.
159. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute

- and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21. September 2021;42(36):3599–726.
160. Westphal K. SGLT-2-Hemmer für HFrEF bis HFpEF. *MMW Fortschr Med*. April 2023;165(7):73.
 161. Nashar K, Khalil P. Clinical Evaluation of Dapagliflozin in the Management of CKD: Focus on Patient Selection and Clinical Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 1. November 2022;15:289–308.
 162. Redaktion Facharztmagazine. Weitere Zulassung für Dapagliflozin. *MMW-Fortschritte der Medizin*. August 2021;163(14):66.
 163. Pinto LC, Rados D V., Remonti LR, Viana M V., Leitão CB, Gross JL. Dose-ranging effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 1. Jänner 2022;66(1):68–76.
 164. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 24. Februar 2016;6(2):e009417.
 165. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 16. Dezember 2021;20(1):236.
 166. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 4. Februar 2020;75(4):422–34.
 167. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, u. a. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13. Juni 2019;380(24):2295–306.
 168. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, u. a. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28. Juli 2016;375(4):323–34.
 169. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 1. Februar 2019;68(2):248–57.

170. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 30. Jänner 2019;79(3):219–30.
171. Vallianou NG, Tsilingiris D, Kounatidis D, Lempesis IG, Karampela I, Dalamaga M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in obesity and associated cardiometabolic disorders: where do we stand? *Pol Arch Intern Med*. 21. Oktober 2022;132(10):16342.
172. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc*. Juni 2017;6(6):e004007.
173. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. März 2016;18(3):203–16.
174. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. April 2021;46:101102.
175. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides (NY)*. März 2023;161:170939.
176. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med*. November 2020;132(Sup2):3–14.
177. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *Int J Mol Sci*. April 2022;23(7):3451.
178. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 9. März 2021;12:1–15.
179. Filippatos TD, Panagiotopoulou T V., Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review of Diabetic Studies*. 10. Februar 2015;11(3):202–30.
180. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type

- 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 1. Oktober 2020;5(10):1182–90.
181. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum.* 1. August 2017;30(3):202–10.
182. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* April 2020;22(4):699–704.
183. Xu D, Nair A, Sigston C, Ho C, Li J, Yang D, u. a. Potential Roles of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs) in Nondiabetic Populations. *Cardiovasc Ther.* 16. November 2022;2022:6820377.
184. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, u. a. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* März 2019;12(1):40–66.
185. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of Investigative Medicine.* Jänner 2022;70(1):5–13.
186. Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P, Hoppichler F, u. a. Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):45–52.
187. Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S, u. a. A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy.* März 2016;7(1):27–43.
188. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 1. September 2020;43(9):2303–12.
189. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, u. a. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 13. Juli 2019;394(10193):121–30.

190. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, u. a. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10. November 2016;375(19):1834–44.
191. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, u. a. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28. Juli 2016;375(4):311–22.
192. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, u. a. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 29. August 2019;381(9):841–51.
193. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, u. a. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28. September 2017;377(13):1228–39.
194. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., u. a. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 3. Dezember 2015;373(23):2247–57.
195. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, u. a. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Oktober 2021;9(10):653–62.
196. Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol.* 30. Juni 2020;11:967.
197. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, u. a. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine.* Dezember 2021;42:101213.
198. Jensterle M, Rizzo M, Haluzík M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther.* Juni 2022;39(6):2452–67.
199. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, u. a. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* Oktober 2015;110(1):26–37.

200. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, Muraki S, Kakara M, Hirota T, u. a. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. Februar 2019;85(2):393–402.
201. Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. März 2023;13(3):e061807.
202. Cai X, Ji L, Chen Y, Yang W, Zhou L, Han X, u. a. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. Juli 2017;8(4):510–7.
203. Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sakai H, Furuki T, Sato K, u. a. Comparison of the blood pressure management between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Sci Rep*. 27. September 2022;12(1):16106.
204. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, Maiorino MI, Solerte B, Chiodini P, u. a. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 16. März 2022;21(1):42.
205. Cao H, Liu T, Wang L, Ji Q. Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. August 2022;24(8):1448–57.
206. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Their Use and Differential Features. *Clin Drug Investig*. August 2019;39(8):805–19.