

Diplomarbeit

Kombination der traditionellen oralen Antidiabetika mit neuen Substanzen mit dem Schwerpunkt auf GLP-1-Rezeptoragonisten

eingereicht von

Manuel Taucher

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Otto Loewi Forschungszentrum für Gefäßbiologie, Immunologie und Entzündung,
Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Ass. -Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. PhD. Julia Kargl

und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann

Graz, 24.11.2021

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 24.11.2021

Manuel Taucher eh.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
1. Abbildungsverzeichnis	7
2. Zusammenfassung	7
3. Abstract	8
4. Einleitung	9
4.1. Diabetes Mellitus	9
4.2. Physiologie des Glukosestoffwechsels und Kohlenhydratstoffwechsels	9
4.2.1. Leber.....	11
4.2.2. Skelettmuskulatur	11
4.2.3. Pankreas.....	12
4.2.4. Glukosetransporter	12
4.2.5. SGLT Transporter.....	15
4.3. Diabetes Mellitus Typen	16
4.3.1. Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM).....	16
4.3.2. Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM).....	16
4.3.3. Andere spezifische Diabetesformen.....	17
4.3.4. Gestationsdiabetes (GDM).....	17
5. Methoden	17
6. Resultate	18
6.1. Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM)	18
6.1.1. Epidemiologie	18
6.1.2. Epidemiologie in Deutschland	19
6.1.3. Epidemiologie in Österreich.....	20
6.1.4. Epidemiologie in den USA.....	21
6.1.5. Epidemiologie in China	23
6.2. Pathophysiologie	23
6.2.1. Die Beta-Zell-Dysfunktion.....	24
6.2.2. Kohlenhydrate und Insulinsekretion	27
6.2.3. Insulinsekretion bei Diabetes mellitus Typ-2	28
6.2.4. Übergewicht und Insulinresistenz.....	29
6.2.5. Hepatische Dysregulation.....	32
6.2.6. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz	33

6.2.7.	Prädiabetes.....	34
6.3.	Diagnostische Tests	35
6.4.	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.....	38
6.4.1.	Lebensstil.....	39
6.4.2.	Körperliche Bewegung	41
6.5.	Medikamentöse Therapie des Diabetes Mellitus Typ-2	42
6.6.	Biguanide (Metformin)	43
6.7.	Ältere Antidiabetika.....	45
6.7.1.	Glitazone.....	45
6.7.2.	Sulfonylharnstoffe und Analoga.....	46
6.7.3.	α -Glucosidase Inhibitoren.....	47
6.8.	SGLT-2-Inhibitoren.....	47
6.9.	Insulin- und Insulinkombitherapien	49
6.10.	Inkretin-basierte Therapie	52
6.11.	DPP-IV-Inhibitoren	53
6.12.	GLP-1 Rezeptor-Agonisten	55
6.12.1.	Kurzwirksame GLP-1-Rezeptor-Agonisten:	56
6.12.2.	Lang-wirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten.....	57
6.13.	Vorteile der GLP-1-Agonistentherapie	61
6.13.1.	Kardiovaskuläre Protektion.....	61
6.13.2.	Gewichtsverlust und Wirkung auf den Metabolismus.....	62
6.14.	Vorteile der SGTL-2-Inhibitoren.....	64
6.14.1.	Effektive antidiabetische Therapien.....	65
6.14.2.	Kombinationstherapien	66
7.	<i>Diskussion und Conclusio</i>	68
8.	<i>Referenzen</i>.....	70

1. Abkürzungsverzeichnis

CRH	Corticotropin releasing hormone
TRH	Chyreotropin releasing hormone
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLUT-1	Glukosetransporter 1
GLUT-2	Glukosetransporter 2
GLUT-3	Glukosetransporter 3
GLUT-4	Glukosetransporter 4
ATP	Adenosintriphosphat
MFS	Major Facilitator Superfamily
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter“-2
BAX	Bcl-2-associated X protein
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
UDM	Undiagnosed Diabetes Mellitus
ZNS	Zentrales Nervensystem
VDCC	Voltage-dependent calcium channel
GSIS	Glucose stimulated insulin secretion
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating-Factor
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor- α
PRR	Pattern recognition receptor

TLR	Toll-like Receptor
FFA	Free fatty acids
IGT	Impaired Glucose Tolerance
ACE	Angiotensin converting enzym
ACS	Acute coronary syndrome
PCO	Polyzystisches Ovar-Syndrom
ADA	American Diabetes Association
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
FPG	Fasting plasma glucose
oGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
CVD	Cardiovascular Disease
OAD	Orale Antidiabetika
GUT	GLP-1 Rezeptor-Agonisten unterstützte Therapie
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
SUR-1	Sulfonylharnstoff-Rezeptor-1
ADP	Adenosin Diphosphat
AGI	α -Glucosidase Inhibitoren
EAT	Epicardial adipose tissue
KHK	Koronare Herzerkrankung
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
MACE	Major adverse cardiac event

1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modell einer Betazelle und der Ausschüttung von Insulin (1)

Abb. 2: Stufentherapie des Diabetes mellitus Typ-2 (2).

2. Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ- 2 ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der ein kontinuierlich erhöhter Blutzuckerspiegel zu einer Störung der Gefäß- und Organfunktion und damit zur Entstehung verschiedener Erkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, führt. Diabetes ist eine Multiorganerkrankung, die die Welt, insbesondere die Industriestaaten, vor neue medizinische und volkswirtschaftliche Herausforderungen stellt. Die Anzahl der Patienten mit Prädiabetes und nicht erfassten Diabetes steigt weltweit drastisch an, wodurch zahlreiche negative Auswirkungen auf die Volkswirtschaften und ihre öffentlichen Gesundheitssysteme entstehen. Die Entwicklung neuer Antidiabetika, wie z. B. Glucagon-like Peptide 1-Rezeptor-Agonisten, hat die Standards der medizinischen Versorgung in den letzten Jahren stetig verbessert. GLP-1-Rezeptor-Agonisten bewirken in erster Linie den so genannten "Inkretin-Effekt", indem sie die körpereigenen Verdauungshormone GIP und GLP-1 stimulieren. Die gezielte Erhöhung von körpereigenem GLP-1 führt bei Diabetes mellitus Typ 2 zu kardiovaskulärem Schutz, Gewichtsabnahme und Verbesserung verschiedener Organfunktionen. Die in dieser Arbeit vorgestellten neuen Studienergebnisse zeigen eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit, eine Reduktion der Fettleibigkeit und eine Hemmung des Voranschreitens der nichtalkoholischen Steatohepatitis. GLP-1-Rezeptor-Agonisten bieten damit eine wirksame Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Die 2019 erstmals erfolgte Zulassung eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten in einer oralen Darreichungsform kann zudem die Behandlung wesentlich vereinfachen und die Therapiebarrieren der subkutanen Verabreichung überwinden. Zum ersten Mal in der Medizingeschichte gibt es damit eine ernsthafte Alternative zur klassischen Insulintherapie. Zusammen mit der neu entstehenden Medikamentenklasse der SGLT-2-Inhibitoren können die Standards der medizinischen Versorgung durch eine bessere Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 überholt werden. In dieser Diplomarbeit werden die Vorteile der Behandlung mit

GLP-1-Rezeptor-Agonisten sowie deren Vergleich und mögliche Kombination mit klassischen und neuen Antidiabetika wie den SGLT-2-Inhibitoren diskutiert.

3. Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a chronic metabolic disease in which chronically elevated blood glucose levels lead to impaired vascular and organ function and thus to the development of various diseases, especially in the cardiovascular system. Diabetes is a multiorgan disease that is presenting the world, especially industrialized countries, with new medical and economic challenges. The number of patients with prediabetes and undiagnosed diabetes is rapidly increasing worldwide, with multiple negative impacts on societies and their public health systems. The development of new antidiabetic drugs, such as Glucagon-like Peptide 1 receptor agonists, has steadily improved the standards of medical care in recent years. GLP-1 receptor agonists primarily produce the so-called "incretin effect" by stimulating the body's own digestive hormones GIP and GLP-1. The targeted increase of endogenous GLP-1 leads to cardiovascular protection, weight loss and improvement of various organ functions in type 2 diabetes mellitus. The new study results presented in this thesis show a significant reduction in cardiovascular mortality, a reduction in obesity, and an inhibition of the progression of nonalcoholic steatohepatitis. GLP-1 receptor agonists thereby offer effective treatment of type 2 diabetes mellitus with a convenient side effect profile. The 2019 approval of a GLP-1 receptor agonist in oral dosage form for the first time may also simplify treatment and overcome the therapeutic barriers of subcutaneous application. For the first time in medical history, there is now a serious alternative to classical insulin therapy. Together with the emerging drug class of SGLT-2 inhibitors, standards of medical care could be overtaken by better treatment of type 2 diabetes mellitus. In this paper, we will discuss the advantages of treatment with GLP-1 receptor agonists and their comparison and possible combination with classical and new antidiabetics such as the SGLT-2 inhibitors.

4. Einleitung

4.1. *Diabetes Mellitus*

Diabetes mellitus wird als eine Gruppe heterogener Erkrankungen definiert, die alle durch das pathognomonische Merkmal einer chronischen Hyperglykämie gekennzeichnet sind. Als Ursache besteht entweder eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem (3,4). Der Großteil der zugeführten Nahrungsbestandteile wird im Rahmen der Verdauung in Zucker umgewandelt und im Blut freigesetzt. Durch eine Erhöhung des Blutzuckers kommt es zur Stimulation der Zellen des Pankreas und zur Freisetzung von Insulin in das Blut (4,5).

Insulin besitzt die Fähigkeit, Zucker und andere Nährstoffe aus dem Blut in die Zellen zu transportieren, um deren Metabolisierung zu ermöglichen (5). Als Folge dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel, kommt es zur Entwicklung zunehmender Insulinresistenz von Skelettmuskulatur und Fettgewebe, was durch erhöhte pankreatische Insulinsekretion temporär kompensiert werden kann. Dies führt ohne entsprechende Lebensstilmodifikation oder medikamentöser Therapie zu zunehmender Erschöpfung der pankreatischen Insulinsekretion und Insulinpflichtigkeit (4,5). Mit zunehmender Dauer der Erkrankung besteht die Gefahr einer Vielzahl verschiedener Gesundheitsprobleme und Organschäden. Sie manifestieren sich vor allem in Form von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Makuladegeneration und Niereninsuffizienz (4,5).

4.2. *Physiologie des Glukosestoffwechsels und Kohlenhydratstoffwechsels*

Der Glukosemetabolismus des Menschen wird über verschiedene Feedback-Mechanismen streng kontrolliert und versucht den Körper vor gefährlichen Fluktuationen zu schützen. Das Feedbacksystem des Körpers funktioniert über unterschiedliche fein abgestimmte Hormone und Neurotransmitter (6,7). Die Glukosehomöostase wird über die zugeführte Nahrung und durch hormonelle Systeme aufrechterhalten, und über dieses Zusammenspiel wird eine gewebeabhängige Zufuhr von Glukose für Verbrauch

und Speicherung ermöglicht. Die zentralen Hormone der Glukoseregulation sind die zwei Gegenspieler Insulin und Glukagon. Die β -Zellen produzieren Insulin, die α -Zellen Glukagon. Glukagon fördert die Glukosefreisetzung im Blut durch Stimulation der Glykogenolyse und Gluconeogenese in der Leber. Der Gegenspieler, Insulin, steigert die Aufnahme von Glukose in das Gewebe und fördert damit die Glykogenbildung in Leber und Muskeln, wodurch Zucker gespeichert werden kann. Dies ermöglicht die oxidative Produktion von Adenosin-Triphosphat (ATP) durch Transport in die Zellen (7). An der Glukose Homöostase sind außerdem das zentrale und periphere Nervensystem, die Releasing-Hormone thyreotropin releasing hormone (TRH) und corticotropin releasing hormone (CRH) des Hypothalamus und eine Vielzahl von Neurotransmittern wie Substanz P, Gastrin und Endorphine beteiligt. Eine der Hauptmechanismen für die Kontrolle der Glukoseregulation wird durch die anatomische Anordnung der Langerhans'schen Inselzellen ermöglicht. Mittels Zell-Zell-Kontakten wie z.B. Gap Junctions oder durch Transmembrankanäle wie Ionen Kanäle können die Inselzellen direkt miteinander kommunizieren. Zudem werden durch die zentrale Durchblutung zuerst die α -Zellen, dann die β -Zellen und die δ -Zellen versorgt, was für die direkte Regulation des Insulins und Glukagons eine wesentliche Voraussetzung darstellt (7). Die Hormone der Langerhans'sche Inseln interagieren untereinander und bilden so einen Regelkreis. Insulin hemmt die Glukagon Freisetzung, Glukagon hemmt die Insulinfreisetzung, und Somatostatin aus den δ -Zellen hemmt die Freisetzung von sowohl Insulin als auch Glukagon. Weiters haben Hormone des Gastrointestinaltrakts, die Inkretinhormone glucagon-like peptide (GLP-1) und gastric inhibitory peptide (GIP) eine stimulierende Wirkung auf die Insulinsekretion während der Nahrungsaufnahme (7).

Die Blutglukosekonzentration liegt bei gesunden Menschen üblicherweise bei etwa 90 mg/dl. Dies ist das Ergebnis eines Gleichgewichts zwischen der endogenen Glukoseproduktion und dem Glukoseabbau aus dem Blutkreislauf, die durch hormonelle und nutritive Signale reguliert werden (1,2). Das Gehirn ist auf eine ausreichende Versorgung mit Glukose angewiesen und hat unter nüchternen Bedingungen eine Glukosebereitstellung von rund 5-6g/ Glukose in der Stunde. Ca. 50% des Glukoseverbrauchs fällt auf das Gehirn aus, welches rund ein Drittel des alimentär zugeführten Zuckers verstoffwechselt (7,9). Für eine physiologische Hirnfunktion wird ein minimaler Plasmaglukosespiegel von ca. 50 mg/dl benötigt, da es sonst zu Symptomen der Hypoglykämie und cerebralen Funktionsstörung kommen kann. Bei weiterer Senkung des

Plasmaglukosespiegels, kann es in weiterer Folge zu irreversibler Schädigung kommen (7). Der menschliche Organismus hat einen Glukosebedarf von ca. 10 g pro Stunde. Die Muskulatur, die Leber und das Fettgewebe benötigen davon etwa 5 g pro Stunde (7). Die Skelettmuskulatur verbraucht ca. 20% der zur Verfügung stehenden Glukose, sowie ca. ein Drittel der oral zugeführten Glukose (9,10). Um dieses physiologische Milieu aufrechtzuerhalten, muss die Leber im Ruhezustand mindestens 10 g Glukose in der Stunde produzieren und an die Blutzirkulation abgeben (7).

4.2.1. Leber

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Glukosemetabolismus durch die Erhaltung eines Gleichgewichts zwischen Glukoseproduktion und Glukosefreisetzung. Etwa 80 % der gesamten Gluconeogenese wird über die Leber gewährleistet, der Rest wird renal produziert (11). Bei der Zufuhr von Nährstoffen kommt es zu einem hohen Anstieg des Blutzuckerspiegels, dieser hohe Blutzucker hat einen doppelten Effekt auf die Prozesse der Leber. Es wird Glukose direkt in Form von Glykogen gespeichert und die hepatische Produktion von Glukose gehemmt. Die Glukoseaufnahme der Hepatozyten erfolgt insulinabhängig und wird über den Glukosetransporter (GLUT)-2 gewährleistet. Bei länger Nahrungskarenz wird durch hepatische Glykogenolyse und Gluconeogenese der Plasmaglukosespiegel auf konstantem Niveau gehalten. Diese Stoffwechselprozesse der Leber werden direkt über Insulin und Glukagon gesteuert. Im Rahmen eines erhöhten Insulinspiegels signalisiert die Leber eine Erhöhung der Glykogenspeicherung und einen gesteigerten Fettaufbau in Form von Lipogenese. Glukagon steigert als Gegenspieler in Phasen niedriger Blutzuckerspiegel die Glykogenolyse (7).

4.2.2. Skelettmuskulatur

Bei Bewegung oder körperlicher Aktivität kommt es zu einem gesteigerten Glukosebedarf, der durch Gluconeogenese der Hepatozyten aufrechterhalten wird, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Glukagon lenkt diese Prozesse als Gegenspieler des Insulins und reduziert gleichzeitig den Glukosebedarf im Fettgewebe und nicht benötigter

Muskelgruppen (7). Gleichzeitig wird eine Entleerung der Glykogenspeicher verhindert. Durch gesteigerte Durchblutung und Kontraktion der Skelettmuskulatur bei körperlicher Aktivität, steigt die Empfindlichkeit der Insulinrezeptoren und führt zu einer Glukoseaufnahme (7).

4.2.3. Pankreas

Das Pankreas ist das regulierende Organ der Glukosehomöostase. Sie kontrolliert die Sekretion der zwei zentralen Hormone des Zuckerstoffwechsels, Insulin und Glukagon. Die Langerhans'schen Inseln sind kleine Konglomerate endokriner Zellen, in denen alle pankreatischen Hormone produziert werden. Sie bestehen aus verschiedenen endokrinen Inselzellen wie den Alpha Zellen (ca. 15-20 %) die das Glukagon freisetzen, den Beta-Zellen (ca. 60-80 %) für die Insulinproduktion und die Delta-Zellen (ca. 3-5 %), die für die Produktion des Somatostatin verantwortlich sind (12). Funktionell wird das Insulin über die Zufuhr von Nahrung freigesetzt. Nur eine kleine Zahl von Nährstoffen kann Insulin direkt freisetzen. Dazu gehört Glukose mit der stärksten biochemischen Stimulation, die Aminosäure Leucin und Medikamente (z.B. Sulfonylharnstoffe).

4.2.4. Glukosetransporter

Die Voraussetzung für den Transport von Glucose in die Zellen sind spezielle Glucose Transporter, eine Gruppe transmembranöser Carrier-Proteinen verantwortlich. Diese sich untereinander ähnelnden Proteine werden als Glukosetransporterproteine (GLUTs) bezeichnet. Die Verteilung dieser Proteine ist großteils gewebespezifisch. Während alimentäre Glukosemoleküle über GLUTs durch Erleichterung der Diffusion in die Blutbahn gelangen, erfolgt die Rückresorption aus dem Urin über einen aktiven Transportprozess gegen einen Konzentrationsgradienten unter dem Verbrauch von ATP und mit dem Co-Transport von Na⁺ über die Proteine SGLT-1 und sodium-dependent transport proteins (SGLT-2) (7). Das Zytoplasma der meisten Zellen gleicht sich schnell mit nicht metabolisierbaren extrazellulären Zuckern aus, was durch

GLUTs gewährleistet wird. Aus diesem Grund sind ähnliche Proteine in allen einzelligen und mehrzelligen Lebewesen nachzuweisen (13). (7). Der Transport von Glucose durch die Membran von eukaryontischen Zellen erfolgt wie über die Familie der GLUT-Transporter (14). Die GLUT-Familie gehört zu den Major Facilitator Superfamily (MFS) eine Gruppe von Membranproteinen von denen mehr als 5.000 Vertreter bekannt sind (15). Neben dem Transport von Glukose, sind GLUTs auch zum Transport anderer Zuckermoleküle fähig (14,15).

GLUTs sind Proteine aus einer Aminosäuresequenz aus rund 500 Aminosäuren und bestehen aus zwölf transmembran gespannten Alpha-Helices (16). GLUT-1 ist ein integrales und hydrophobes Membranprotein, dass aus rund 492 Aminosäuren besteht und ein Gewicht von 54 kDa aufweist. Es besteht aus 12 transmembranen Alpha-Helices. Es ist essenziell für den Transport von Glucose, Galactose, Glucosaminen und Ascorbinsäure (17). GLUT-1 erreicht seine höchste Expression in den Plasmamembranen der proliferierenden Zellen im Frühstadium des Embryos (17). GLUT-1 existiert in allen menschlichen Zellen, ist für die basale Glucose Aufnahme verantwortlich und spielt in physiologischer und pathologischer Hinsicht eine große Rolle (7, 17). Postnatal während der Stillphase ist es in hohen Konzentrationen im Gehirn, Skelettmuskulatur und in den Zellen des Myokards vorhanden. In der Adoleszenz und im adulten Alter kommt es zu einem Rückgang der Expression mit Ausnahme des Gehirns, hier kommt es zu einer Zunahme der Expression (17). GLUT-1 findet man sehr häufig an Zellen, die an der Bildung der Bluthirnschranke beteiligt sind wie Endothelzellen, Astrozyten und den Zellen des Plexus Choroideus (17). Er ist für den Glukosetransport über die Bluthirnschranke primär verantwortlich, wird jedoch nicht in Neuronen exprimiert (18). GLUT-1 ist aktuell Gegenstand der Herzinfarkt und Schlaganfallforschung, da eine schnelle Hochregulation für den Schutz der Kardiomyozyten und Gehirnzellen als therapeutische Intervention diskutiert wird (18).

GLUT-1 macht rund 20% aller Membranproteine der Erythrozyten aus und ist der einzige GLUT der auf ihnen exprimiert ist (19). GLUT-1 trägt durch eine erhöhte endometriale und trophektodermale Expression unter dem Einfluss von Östrogen und Progesteron zur Implantation des Embryos bei (17). Bei Vorhandensein eines Gestationsdiabetes kommt es durch Hyperglykämie zu einer Reduktion der GLUT-1 Expression und zur Aktivierung des Apoptoseregulators Bcl-2 associated X Protein (BAX) und im

schlimmsten Fall zum Tod des Embryos (17). An der Membran der Mitochondrien unterstützt es die Aufnahme von Ascorbinsäure in das Mitochondrium, dort dient es als Antioxidans und schützt Zellen vor oxidativen Schäden (20). Während akuter körperlicher Belastung bleibt die Expression des GLUT-1 Transporters unverändert, hier steigt die Expression von GLUT-4. Bei längerem Ausdauertraining steigt sowohl die Expression von GLUT-1 und GLUT-4 wodurch die insulinvermittelte Aufnahme von Glucose in die Zelle aufrechterhalten wird (7,21). Die Hochregulation des GLUT-1 Transporters in Folge der Hypoxie ist ein zentraler Mechanismus zur Aufrechterhaltung des physiologischen Zellmilieus und Vorbeugung der malignen Entartung (22,23). GLUT-2 Expression findet sich in sehr hohen Konzentrationen in den Beta-Zellen des Pankreas (7), der basolateralen Membran des Gastrointestinaltrakts, Nierenepithelzellen und den Hepatozyten (24). GLUT-2 besitzt einen einzigartig hohen K_m -Wert für Glucose (ca. 17mM), d.h. eine niedrige Affinität, wodurch der Zuckertransport erst bei sehr hohen Blutzuckerspiegeln zustande kommt (7). GLUT-2 gewährleistet ein Gleichgewicht der Zucker-Konzentration zwischen dem Zytoplasma und dem Extrazellularraum (25). Dieser Mechanismus ist für die Beta-Zellen des Pankreas von besonderer Bedeutung um die Insulinfreisetzung auch an hohe Blutzuckerspiegel exakt anzupassen (7). Fällt der GLUT-2 Transporter aus bzw. ist er defekt kann dieser Mechanismus der exakten Insulinsekretion eine Hyperglykämie nicht ausgleichen (24). Anders als bei Nagetieren erfolgt der Glukosetransport in die Beta-Zellen des Pankreas beim Menschen über GLUT-1 und nicht über den GLUT-2 Transporter (26,27). GLUT-3 stellt einen neuronalen Glukosetransporter dar und ist neben dem GLUT-1 Transporter für die Glukoseversorgung der neuronalen Gehirnzellen zuständig (28,29). Während des Embryonalstadiums findet man GLUT-3 im Trophoblasten der Blastozyste (29) und ist erforderlich für die Preimplantation und das embryonale Überleben (30).

GLUT-4 Expression findet man hauptsächlich in Muskel, Fettgewebe und den Herzmuskelzellen (31,32). GLUT-4 stellt einer der wichtigsten Komponenten der Regulation des Blutglukosespiegels durch den Transport von Glukose in die Zellen dar (31,33). GLUT-4 ist primär in Muskel- und Fettzellen zu finden und ist dort der häufigste Vertreter der GLUT. Seine Funktionen werden über ein komplexes intrazelluläres tubulo-vesikuläres Netzwerk gesteuert, welches mit dem endosomalen trans-Golgi Netzwerk (TGN) verknüpft ist. Bei/ Ausschüttung von Insulin oder bei körperlicher Aktivität und Sport führt in Muskelzellen zu einer Translokation der GLUT-4 Moleküle an die

Plasmamembran. In Abwesenheit von Insulin oder stimulierenden Faktoren findet sich GLUT-4 nicht an der Basalmembran und damit intrazellulär. Bei physiologischer Funktion von Muskel- und Fettgewebe besteht ein ständiger Recyclingprozess zwischen der Plasmamembran und den Intrazellulären Speichern. Bei niedrigem Insulinspiegel bzw. fehlender muskulärer Stimulation befindet sich GLUT-4 zu 90 % in den intrazellulären Kompartments (34,35). Bei physiologischer Stimulation durch Insulin verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Recycling- und Translokationsprozess zwischen Plasmamembran und dem Intrazellulärraum. GLUT-4 wird folglich von den vesikulären Speichern zur Plasmamembran transportiert. Der Gesamteffekt bewirkt eine Erhöhung der Transportrate von Glukose in die Zelle (34,35). Die insulininitiierte Translokation von GLUT-4 wird durch die Bindung des Insulins an den Insulinrezeptor eingeleitet. (36,37).

4.2.5. SGLT Transporter

Die Natrium Glukose Co-Transporter Familie besteht aus mehr als 220 Mitgliedern von denen etwa 11 im menschlichen Genom im Epithelgewebe als auch im zentralen Nervensystem zu finden sind (38). GLUT Transporter sind für den passiven Transport von Glukose entlang eines Konzentrationsgradienten durch die Plasmamembran zuständig. Im Gegensatz dazu können die natriumabhängigen Glukosetransporter (engl. sodium dependent glucose transporter (SGLT) Glukose aus dem Extrazellulärraum nach intrazellulär auch gegen einen Konzentrationsgradienten transportieren, was mit Hilfe des Co-Transports von Natrium erfolgt. Indirekt wird diese Art des Transports durch die Na/K ATPase der Zellmembran gewährleistet (38,39). Das Zusammenspiel von GLUT und SGLT ermöglicht die Kontrolle über Glukosetransport und Glukosereabsorption in Geweben wie Muskelgewebe, Fettgewebe, renalem Tubulussystem, Dünndarm, Schilddrüse und Bluthirnschranke (14,38). Die zwei wichtigsten Vertreter der SGLT sind SGLT-1 und SGLT-2 die eine homologe Aminosäuresequenz aufweisen (39,40). SGLT-1 wird durch das Gen *SLC5A1* codiert und mediiert primär die intestinale Glukose-Absorption. Es besitzt eine hohe Glukose Affinität aber geringe Kapazität. Neben Glukose, transportiert SGLT-1 auch andere Zuckerarten wie Galaktose und im Symport von Natrium-Ionen in die Darmzelle. Der dafür benötigte Konzentrationsgradient wird von der Na/K-ATPase aufgebaut (38,39). Weiters findet man SGLT-

1 auch in Nieren, Gehirn, Muskel und Schilddrüsengewebe (38). Von den SGLT ist SGLT-2 der wichtigste Vertreter und findet sich fast ausschließlich an der luminalen Oberfläche der frühen Zellen des proximalen Tubulus (38,41,42). Darüber hinaus findet sich SGLT-2 auch im ZNS, Leber, Schilddrüse, Muskel und Herzmuskel (41). SGLT-2 transportiert je ein Natrium-Molekül im Symport mit einem Glucose Molekül und ist für 80-90 % der renalen Glukose Reabsorption zuständig (43).

4.3. Diabetes Mellitus Typen

4.3.1. Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM)

Diabetes Mellitus Typ-1 (T1DM) stellt eine heterogene Erkrankung dar bei der es zu einer Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas kommt, woraus ein absoluter Insulinmangel resultiert. Die Mehrzahl der Fälle entstehen durch eine autoimmun bedingte Zerstörung der Beta-Zellen (Diabetes mellitus Typ-1a). Eine seltenere Variante (Diabetes mellitus Typ-1b) wird durch eine idiopathische Dysfunktion der Beta-Zellen verursacht. T1DM ist für ca. 5-10% aller Diabetes mellitus Fälle weltweit verantwortlich (44). Der Blutzuckerspiegel steigt ab einer Zerstörung von circa 80 % dieser Zellen signifikant an. Prädisponierend sind genetische Faktoren, in erster Linie Human Leukocyte Antigen (HLA)-Merkmale und seltener eine positive Familienanamnese. Mehr als 90 % aller neu diagnostizierten T1DM Patientinnen und Patienten besitzen messbare Antikörper gegen spezifische Beta-Zell Proteine (45). Die Pathogenese des T1DM resultiert aus einer komplexen Wechselwirkung zwischen den Beta-Zellen des Pankreas und dem angeborenen Immunsystem. An der Entstehung des Autoimmunprozesses sind vor allem die T-Zellen CD4 und CD8 beteiligt, die spezifisch auf die Proteine der Beta-Zellen wirken (46).

4.3.2. Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM)

Der Typ-2 Diabetes Mellitus (T2DM) ist mit ca. 90-95% aller Diabetes Mellitus Erkrankungen die häufigste Form. Er ist durch eine Insulinresistenz, einen sekretorischen Defekt oder eine fortschreitende Apoptose der Beta-Zellen gekennzeichnet (4-6). Für weitere Details siehe Kapitel 9.

4.3.3. Andere spezifische Diabetesformen

Zu den selteneren Diabetes Erkrankungen zählen genetische Defekte der Beta-Zellen (MODY 1-5), chronische Pankreatitis, Endokrinopathien, medikamentös induzierte Diabetesformen, z.B. durch Glukokortikoide oder hormonelle Kontrazeptiva (4,44). Maturity-onset diabetes of the young (MODY) stellt eine Gruppe von Diabetesformen mit abnorm hohen Blutzuckerspiegeln dar. Diese Diabetes mellitus Formen beginnen typischerweise vor dem 30. Lebensjahr, können aber auch im später Lebensverlauf auftreten. Im Rahmen der MODY-Erkrankungen kommt es zu erhöhten Blutzuckerspiegeln durch eine reduzierte Produktion von Insulin, aber nur minimaler oder keiner Beeinträchtigung der Insulinwirkung bzw. Insulinresistenz (44). Für die Entstehung des MODY-Diabetes scheint ein autosomal dominanter Erbgang verantwortlich zu sein. Die häufigsten Formen stellen der HNF4A-MODY (MODY1), GCK-MODY (MODY2) und der HNF1A-MODY (MODY3) dar (44).

4.3.4. Gestationsdiabetes (GDM)

Der Gestationsdiabetes auch Schwangerschaftsdiabetes genannt ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Glukosetoleranzstörung im Rahmen der Schwangerschaft (4,44).

5. Methoden

Für die Literaturrecherche wurden Inhalte verschiedener Datenbanken herangezogen. Die Suche erfolgte in erster Linie mit Pub Med., Fachbüchern und wissenschaftlichen Journalen. Das Augenmerk lag auf den Vor- und Nachteilen von GLP-1 Rezeptor-Agonisten in der modernen Therapie des Diabetes mellitus Typ-2. Zudem erfolgte eine Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zum Thema Diabetes mellitus, mit Fokus auf Diabetes mellitus Typ-2.

6. Resultate

6.1. Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM)

Der Typ-2 Diabetes Mellitus (T2DM) stellt mit ca. 90-95 % aller Diabetes Mellitus Erkrankungen die häufigste Form dar und ist daher gesundheitsökonomisch von höchster Bedeutung. Er ist durch eine Insulinresistenz, einen sekretorischen Defekt oder eine fortschreitende Apoptose der Beta-Zellen gekennzeichnet (4,44).

6.1.1. Epidemiologie

Weltweit wird laut dem österreichischen Diabetesbericht die Gesamtzahl der an Diabetes mellitus Erkrankten auf rund 415 Millionen geschätzt. Dies entspricht ungefähr 9 % der Weltbevölkerung (47). Laut Daten der WHO lag die Anzahl der Erkrankten im Jahr 2014 bei rund 422 Millionen (48). Für das Jahr 2017 ging die Internationale Diabetes Föderation von weltweit 425 Millionen erkrankten Erwachsenen (20-79 Jahre) aus. Für das Jahr 2045 wird mit einem Anstieg auf 629 Millionen gerechnet (49). Diese hohe Zahl ist primär der Zunahme des T2DM geschuldet (47). Weltweit werden knapp 50 % aller Diabetesfälle nicht diagnostiziert (49). Neue Studien zeigen, dass die Prävalenz des nicht diagnostizierten T2DM (undiagnosed diabetes mellitus, UDM) im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung z.B. 7 % in Indien, 5,9 % in Qatar und 4,1 % für China beträgt. In den USA sind ca. 4,1 % der Bevölkerung nicht diagnostiziert. Das entspricht etwa 28,6 % aller Typ-2 Diabetiker. In den Ländern der Dritten Welt, aber auch in Schwellenländern wie Russland und dem Iran liegt die Zahl der UDM bei über 50 % (49).

T1DM und T2DM stellen weltweit eine der Hauptursachen für Blindheit, Nierenversagen, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Amputationen dar. Im Jahre 2016 waren ca. 1,6 Millionen Todesfälle direkt mit T1DM und T2DM assoziiert und weitere 2,2 Millionen mit einem Prädiabetes (IFG= impaired fasting glucose) (48). Im Jahre 2013 lebten knapp 75 % aller Erkrankten in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommensniveau. Man vermutet, dass die rasche Zunahme der Erkrankten in diesen Populationen durch die verstärkte Urbanisierung, Änderungen des Essverhaltens, Übergewicht und

sitzende Tätigkeiten verursacht wird. Weltweit stellen Formen des T2DM eine kostspielige Erkrankung dar. Das ist vor allem auf die langanhaltende Krankheitsdauer und die assoziierten Komplikationen zurückzuführen. Globale Gesundheitsausgaben werden mit rund 376 Milliarden US-Dollar beziffert. Für das Jahr 2030 geht man von einem Anstieg der Ausgaben auf 490 Milliarden US-Dollar aus (50). Durch Präventions- und Screening Programme, ist weltweit ein Rückgang der diabetischen Komplikationen zu verzeichnen (51).

6.1.2. Epidemiologie in Deutschland

Seit 1960 wird eine kontinuierliche Zunahme der Prävalenz von T2DM in der Bundesrepublik Deutschland beobachtet. Im Jahre 1998 lag diese bei 5,9 %, 2007 ist sie auf den Rekordwert von 8,9 % angestiegen (52). Für das 2017 wird die Zahl der T2DM Patientinnen und Patienten auf rund 7,5 Millionen Menschen geschätzt. Das entspricht rund 7-8 % der Gesamtbevölkerung (51). Laut dem Diabetes Surveillance Bericht 2019 des Robert Koch Instituts (RKI) erkranken pro Jahr mehr als 500.000 Menschen. Des Weiteren geht aus den Erhebungen des Robert Koch Instituts hervor, dass rund 2 % der 18- bis 79-Jährigen in Deutschland im Verdacht stehen an einem UDM zu leiden (53). So ergibt sich eine Prävalenz von rund 9,2 % der Bevölkerung, die an Diabetes mellitus leiden (53).

Im europäischen Vergleich belegt Deutschland den zweiten Platz und international den neunten Platz der Länder mit der höchsten Diabetesprävalenz in der Bevölkerung (51). Die überwiegende Mehrheit der Erkrankungen beruht auf einem T2DM, der vor allem mit Übergewicht, Bewegungsmangel, Rauchen und hohem Lebensalter assoziiert ist (51). Der Risikofaktor Übergewicht ist in Deutschland mit ca. 60 % der 18- bis 79-Jährigen von 1998 bis 2010 gleichgeblieben und bei Männern sogar leicht gestiegen (53). Der Anteil der adipösen Deutschen beträgt unter den 18- bis 79-Jährigen ca. 25 % (53). Bildungsferne Bevölkerungsgruppen haben hinsichtlich der Adipositas eine doppelt so hohe Prävalenz (53). In der Verteilung der Risikofaktoren zeigen sich gesellschaftliche Unterschiede hinsichtlich des Bildungsstatus. So weisen Personen aus bildungsfremden Bevölkerungsgruppen eine größere Verbreitung der wichtigsten Ri-

sikofaktoren auf (53). Rund 15 % der Diabetikerinnen und Diabetiker Deutschland leiden an einer Depression; damit zeigen Diabetiker im Verhältnis zur nicht erkrankten Bevölkerung das doppelte Risiko für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik (53). Eine deutlich erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen zeigt sich unter Diabetikerinnen und Diabetikern, sie leiden häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen als die Normalbevölkerung (53). Die Daten der deutschen Krankenversicherungsträger aus dem Jahr 2013 zeigen darüber hinaus, dass über 15 % der versicherten Diabetikerinnen und Diabetiker an einer Niereninsuffizienz und über 13 % an einer diabetischen Polyneuropathie leiden. Die Kosten der gesundheitlichen Versorgung der an Diabetes mellitus erkrankten Deutschen im Jahr 2015 lagen laut statistischen Bundesamtes bei 7,4 Milliarden Euro und aus Daten aus dem Jahr 2009 summieren sich die Kosten mit Folge und Begleiterkrankungen auf rund 21 Milliarden (53). Die Gesamtmortalität der Diabetikerinnen und Diabetiker ist im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so hoch (51,53).

6.1.3. Epidemiologie in Österreich

Aufgrund des Fehlens eines nationalen Diabetesregister kann die Zahl der Typ-2 Diabetiker nur anhand Erhebungen wie z.B. der österreichischen Gesundheitsbefragung, Schätzungen internationaler Diabetes-Vereinigungen, Medikamentenverordnungsdaten und Erhebungen der Sozialversicherungsträger geschätzt werden. Die Gesamtprävalenz aller Diabetesformen beträgt rund 9-11% an der Gesamtpopulation für das Jahr 2015. Das sind in etwa 515.000 – 809.000 Personen. Diese Zahl ergibt sich aus rund 368.000 bis 515.000 diagnostizierten Diabetes mellitus Erkrankungen und 147.000–294.000 geschätzten Erkrankungen. Anhand dieser Schätzungen wird davon ausgegangen, dass mindestens 70% aller Erkrankten an T2DM leiden (47). Anhand der Kostenberechnung des Gesundheitssystems wird von Für Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter wird eine Prävalenz von 0,1 % geschätzt. Die Inzidenz der Diabetes Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen betrug im Jahr 2015 rund 237 T1DM beziehungsweise vier T2DM. Aus diesen Zahlen lässt sich eine Inzidenz von 0,3 Erkrankten pro 100.000 pro Jahr ableiten. 2016 wurde bei ca. 3300 verstorbenen Personen Diabetes mellitus als Todesursache festgestellt, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen waren. Laut Berechnungen wird davon ausgegangen, dass rund 1,7

Milliarden zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem verursacht werden. Das entspricht etwa fünf Prozent der jährlichen Gesundheitsausgaben (47).

Schätzungen zufolge geht man davon aus, dass die ärztliche Versorgung von T2DM Patientinnen und Patienten etwa 4000 Euro pro Jahr mehr kostet als die Versorgung der nicht erkrankten Bevölkerung (47). Für das Jahr 2014 waren rund 16.700 an Diabetes erkrankte Personen in stationärer Behandlung (47). In Österreich zeigt sich besonders bei Personen über 74 Jahren ein deutlicher Anstieg der Prävalenz mit rund 14 %. Die Prävalenz zeigt zwischen den Geschlechtern nur geringe Unterschiede. Deutliche Unterschiede in der Prävalenz zeigen sich in Bezug auf den Bildungs- und Erwerbsstatus (47). In der Gruppe der berufstätigen Patientinnen und Patienten mit niedriger schulischer Bildung ist die Prävalenz etwa dreimal so hoch wie Personen mit Matura oder Hochschulabschluss (47).

6.1.4. Epidemiologie in den USA

Im Jahr 2018 sind in den USA ca. 34,2 Millionen Menschen an Diabetes Mellitus erkrankt, das entspricht 10,5 % der Bevölkerung (5,54). Für das Jahr 2018 zeigt sich eine Neuerkrankungsrate von mehr als 1,5 Millionen Menschen (54). Die jährliche Zunahme der Diabetes Erkrankungen lag zwischen 2012-2015 bei durchschnittlich 700.000 Personen pro Jahr (55) Etwa 34,1 Millionen erkrankte waren 18-Jahre oder älter das entspricht 13 % aller Erwachsenen (54). In der Population der über 65-jährigen liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus bei bis zu 26,8 % und in der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind bis zu 210,000 erkrankt (54). Aus den Erhebungen des National Diabetes Statistics Report 2020 geht hervor, dass 7,3 Millionen Menschen die 18 Jahre oder älter waren an einem UDM leiden, das sind rund 2,8 % der erwachsenen Bevölkerung (54). Für die Jahre 2013-2016 wird angenommen, dass ca. 34,5 % aller erwachsenen US- Amerikanerinnen und Amerikaner anhand des Verlaufsparameters, dem glykierten Hämoglobin (HBA1c), an einer Form des IFG leiden, was mehr als 88 Millionen Erwachsene und mehr als ein Drittel der Bevölkerung darstellt (5,54). Bei etwa 84 % der Betroffenen ist die Diagnose nicht bekannt (5). Mit 37,4 % aller Männer und 29,2 % aller Frauen sind Männer häufiger von einem IFG betroffen (54).

Die absolute Zahl der an T2DM erkrankten Amerikanerinnen und Amerikaner hat sich seit den 1960er Jahren signifikant erhöht, das ist auf die Zunahme der Risikofaktoren: Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel, Bluthochdruck, hohe Blutfette und Alter zurückzuführen (5). Schätzungen des U.S. Department of Health and Human Services (HHS) zufolge sind 21,6 % der Patientinnen und Patienten mit T2DM Tabakkonsumenten. Der Anteil der aktuellen Raucherinnen und Raucher liegt bei 15 %, wobei rund 36,4 % angaben, in der Vergangenheit geraucht zu haben. Etwa 89 % der Diabetes mellitus Erkrankten sind übergewichtig, 45,8 % waren fettleibig und weitere 15,5 % litten unter extremer Fettleibigkeit (54). Der National Diabetes Statistics Report 2020 zeigte, dass 68,4 % aller T2DM Patientinnen und Patienten Blutdruckwerte von >140/90 mmHg aufweisen oder aktuell eine Therapie mit einem Antihypertensivum einnehmen. Zusätzlich konnten Sie zeigen, dass 43,5 % erhöhte Low density lipoprotein (LDL)-Werte über 130 mg/dl zeigten (54).

Die Kosten für die medizinische Versorgung aller Diabetes mellitus Formen in den USA steigen stetig (56). Im Jahr 2012 stiegen sie auf 245 Milliarden US-Dollar, mit ca. 176 Milliarden US-Dollar an direkten und weitere 69 Milliarden US-Dollar an indirekten Kosten aufgrund der wirtschaftlichen Produktivitätsabnahme. Das entspricht einer Zunahme seit dem Jahr 2007 mit 174 Milliarden US-Dollar um 41 % (57). Der Großteil der Ausgaben beruht auf der stationären Behandlung von Patientinnen und Patienten in den Krankenhäusern mit 43 % aller Kosten, gefolgt von der medikamentösen Komplikationsbehandlung mit 18 %, 12% der antidiabetischen Medikation und weiteren 9 % für Arztbesuche (57). Patientinnen und Patienten mit T2DM verursachen durchschnittlich 2,3-fach so viele Kosten für das Gesundheitssystem, wie nicht-Diabetikerinnen und Diabetiker (55). 61 % der Kosten der Diabetes Behandlung entfallen auf die Patientinnen und Patienten mit einem Lebensalter > 65 Jahren (55). Für das Jahr 2017 wird die Anzahl der Diabetes assoziierten Todesfälle auf bis zu 277,000 geschätzt, für 85.000 Todesfälle ist Diabetes mellitus alleinig verantwortlich (55). Von den 689.000 Toten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen stehen ca. 111,000 mit Diabetes mellitus in Verbindung, weitere 42.000 mit zerebrovaskulären Erkrankungen und 39.000 Todesfälle aufgrund schwerer Nierenerkrankungen (55).

6.1.5. Epidemiologie in China

Nicht nur die westlichen Industriestaaten sind von einer Zunahme der Prävalenz des Diabetes mellitus betroffen, auch in China steigt die Zahl der Erkrankten in letzten drei Jahrzehnten stark an. Es leiden etwa 109,6 Millionen erwachsene Chineseninnen und Chinesen an Formen des Diabetes mellitus, damit hat China statistisch gesehen die höchste Zahl an Diabetikern weltweit (58). Im Jahre 1980 waren weniger als 1 % der Bevölkerung betroffen, im Jahr 2001 stieg dieser Wert auf 5,5 %, 2008 auf 9,7 % und 2013 auf eine Rekordzahl von geschätzten 10,9 % der Gesamtbevölkerung (58). Ein besonders hohe Erkrankungspräsenz zeigt sich unter den Seniorinnen und Senioren, Männern, Personen mit Übergewicht und rund um die urbanen und wirtschaftlich entwickelten Regionen Chinas (58). Aus nationalen Untersuchungen geht hervor, dass die Prävalenz von Übergewicht von Erwachsenen zwischen 20-59 Jahren von 37,4 % 2000, 39,5 % 2005, 40,7 % 2010 auf 41,2 % 2014 stark angestiegen ist (58). Die Gruppe der Fettleibigen Personen hat sich von 8,6 % im Jahr 2000 auf 12,9 % im Jahr 2014 gesteigert, das entspricht einer Steigerungsrate von 0,32 % pro Jahr (58). Die errechnete Prävalenz des IFG liegt für das Jahr 2013 bei 35,7 % der Bevölkerung und hat sich damit seit 2008 mit einer Zahl von 15,5 % deutlich erhöht (58).

6.2. Pathophysiologie

Eine Reihe von Umweltfaktoren spielen eine kritische Rolle in der Entwicklung des T2DM. Insbesondere eine exzessive Kalorienaufnahme die zu Fettleibigkeit führt sowie Bewegungsmangel und überwiegend sitzende Tätigkeit. Die klinische Präsentation variiert stark mit dem Beginn der Erkrankung und unter den verschiedenen Alters- und Bevölkerungsgruppen (59). Pathophysiologisch gesehen zeigen Erkrankte drei Kardinalsymptome: Eine Insulinresistenz, die sich durch abnorme Wirkung von Insulin in peripheren Geweben (insbesondere Muskel- und Fettgewebe) zeigt, einen Defekt der Insulinsekretion in Form einer Beta-Zelldysfunktion als Reaktion auf eine Glukosestimulation und eine gesteigerte Glukoseproduktion der Leber. Diesbezüglich wurde eine Erweiterung der Liste der Kardinalsymptome des T2DM in Fachkreisen bereits vorgeschlagen. Dazu gehört die beschleunigte Lipolyse in der Fettzelle, Inkretinormangel, Hyperglukagonämie, eine erhöhte renale tubuläre Reabsorption und den

pathophysiologischen Prozessen des Zentralnervensystems (ZNS) bei der metabolischen Regulation (60). Allerdings ist die Interaktion von Genetik- und Umweltfaktoren in der klinischen Entstehung des T2DM noch nicht vollständig bekannt. Von einem pathophysiologischen Standpunkt aus gesehen markiert die Unfähigkeit der pankreatischen Beta-Zelle sich an die Reduktion der Insulinsensitivität anzupassen den Beginn des T2DM. Die häufigsten Faktoren, die zu einer gestörten Sekretionsleistung an der Beta-Zelle führen sind Adipositas, Pubertät, Schwangerschaft sowie ein überwiegend sitzender Lebensstil. Eine zugrundeliegende genetische Veranlagung scheint ein wichtiger Faktor bei der Bestimmung der Häufigkeit und Geschwindigkeit, mit der das Beta-Zellenversagen voranschreitet zu sein (59).

6.2.1. Die Beta-Zell-Dysfunktion

Die Beta-Zell Dysfunktion zeigt sich primär durch eine Beeinträchtigung der Insulinwirkung und Sekretion (61). Eine physiologische Funktion der Insulinsekretion ist essenziell für die Aufrechterhaltung einer normalen Insulintoleranz und Funktion. Eine abnorm gesteigerte Insulinsekretion mit Verlust der Insulinwirkung ist ausnahmslos bei Patientinnen und Patienten mit T2DM vorhanden. In diesem Abschnitt soll genauer auf die Physiologie des Glukosestoffwechsels und die Beeinträchtigung, die sich bei T2DM zeigen eingegangen werden (59).

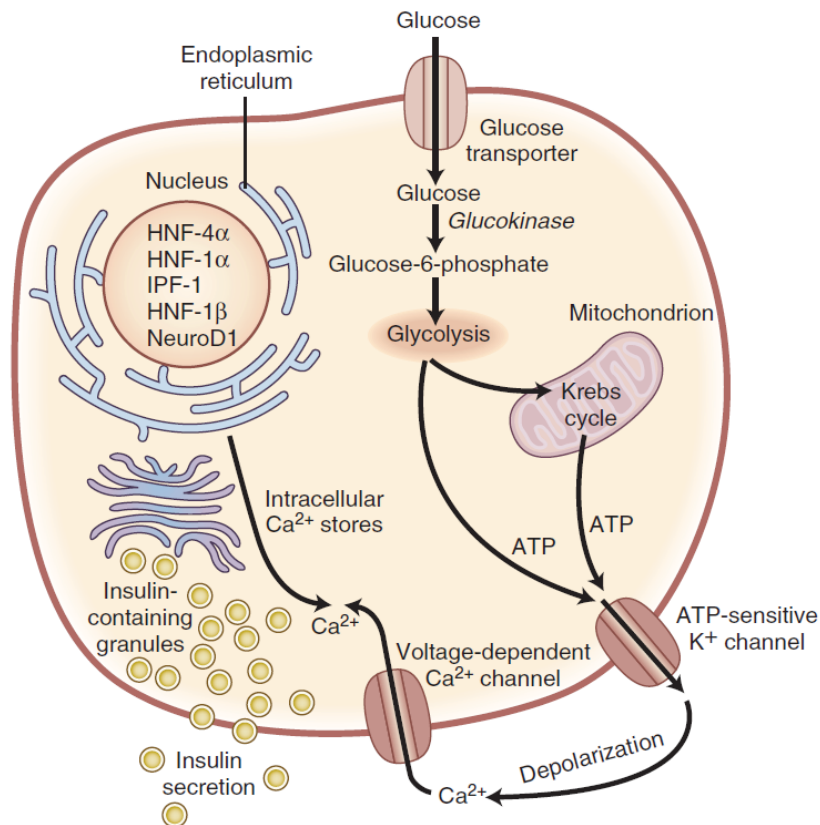


Abb. 1: Modell einer Betazelle und der Ausschüttung von Insulin (1).

Die Beta-Zellen koppeln die Insulinsekretion durch mehrere untereinander verbundene Signalwege. Der wichtigste Signalweg ist der sogenannte „triggering pathway“ und besteht aus mehreren Schritten mit Beginn der Aufnahme von Glukose in die Beta-Zelle durch den Glukosetransporter. Durch Steigerung des Glukosemetabolismus, kommt es zum Anstieg der ATP-Konzentration und zur Hemmung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP} channels). Die daraus resultierende Verminderung des Kalium Ausstroms führt zur Öffnung von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen auch voltage dependent calcium (Ca^{2+}) channels (VDCC) genannt und zu einem Einstrom von Calciumionen. Die gesteigerte Calciumkonzentration im Zytosol ist eng an das Membranpotenzial gekoppelt und führt zu einer Fusion der Insulinvesikel mit der Plasmamembran (62). Die Beta-Zellen des Pankreas haben unter anderem die Funktion als Glukosesensor, wodurch die Insulinsekretion an den Blutzuckerspiegel angepasst wird. Dieser Mechanismus wird als Glukose „sensing mechanism“ oder als "Glukose stimulated insulin secretion" (GSIS) bezeichnet (63,64). Der Einstrom von Glukose in die Beta-Zellen ist der erste Schritt in der GSIS. Glukose gelangt in das Zytosol der Beta-Zelle

über die Diffusion über Insulin unabhängige GLUTs. Die schnelle Aufnahme von Glukose über die Glukosetransporter ermöglicht das Messen des Glukosespiegels, wodurch die Glukoseaufnahme an den Blutzuckerspiegel gekoppelt wird und zu einem schnellen Gleichgewicht zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum führt. Diese Kaskade führt zur Aktivierung der Glukokinase (7,65). Die Glukokinase ist ein spezielles Enzym aus der Gruppe der Hexokinasen und kontrolliert die Geschwindigkeit des Glukosemetabolismus (59,65). Die Glukokinase katalysiert den Transfer eines Phosphatmoleküls von ATP durch Hydrolyse zur Glukose, wodurch Glukose-6 Phosphat entsteht. Die Glukokinase bestimmt die Rate der Glykolyse durch ihre Funktion als Glukosesensor der Beta-Zelle und ist damit der zentrale Mechanismus, mit welchem die Insulinsekretion an die Blutzuckerspiegel angepasst werden können. Steigt der Glukosespiegel, wird mehr Glucose in die Beta-Zelle transportiert und Glykolyse und die Insulinsekretion werden gesteigert. Umgekehrt führt ein Abfall des Blutzuckerspiegels zur Hemmung der Glykolyse und der Insulinsekretion (66). Insulin ist ein Derivat des Proinsulin, einem Einzelketten Vorläuferprodukt (67). Im Golgi-Apparat der Beta-Zelle wird Proinsulin durch sog. „Konvertasen“ in Insulin, das C-Peptid und zwei Paare basischer Aminosäuren gespalten. Insulin wird anschließend in den Blutkreislauf in äquimolaren Konzentrationen des C-Peptids freigesetzt (59). Zusätzlich werden auch kleine Konzentrationen des intakten Proinsulin und Proinsulin Zwischenprodukte freigesetzt und machen im Radioimmunoassay rund 20% der insulinähnlichen Reaktivität aus (68). Das C-Peptid besitzt keinen nennenswerten Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel, obwohl viele mögliche Effekte untersucht wurden (59). Im Gegensatz zu Insulin wird das C-Peptid nicht von der Leber extrahiert und wird fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Seine Plasmahalbwertszeit von ca. 30 Minuten, weicht deutlich von der des Insulins mit ca. 4 Minuten ab (59). Da das C-Peptid äquimolar zum Insulin sezerniert und nicht von der Leber metabolisiert wird, ist es ein idealer Marker für die Funktion der pankreatischen Beta-Zellen. Die Nutzung des C-Peptid als Index für die Quantifizierung der Beta-Zellen beruht auf der Annahme, dass die Filtrationsrate des C-Peptids unter physiologischen Bedingungen konstant ist, was sich in der klinischen Wissenschaft und Praxis bewährt hat (69).

Die Messung der peripheren Insulinkonzentration erfolgt mittels Radioimmunoassay, was nach wie vor die am meisten verbreitete Methode ist, um die Beta-Zellfunktion in vivo zu quantifizieren (70). Obwohl dieser Ansatz wertvolle Informationen liefert, ist

seine Aussagekraft limitiert, da ca. 50-60 % des von den pankreatischen Beta-Zellen produzierten Insulins von der Leber extrahiert wird, ohne jemals die systemische Zirkulation zu erreichen (59). Messung von Insulinspiegel durch z.B. enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) zur Erhebung des Insulinspiegels ist nicht in der Lage zwischen exogen zugeführten und endogen-produziertem Insulin zu unterscheiden und kann deshalb bei der Quantifizierung des Insulins bei insulinpflichtigen Diabetikerinnen und Diabetikern nicht genutzt werden. Konventionelle Radioimmunoassays sind nicht in der Lage zwischen zirkulierendem Proinsulin und den tatsächlichen Insulinspiegeln zu unterscheiden.

6.2.2. Kohlenhydrate und Insulinsekretion

Die wichtigste physiologische Substanz die sich an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt ist Glukose. Der Effekt der Glukose auf die Beta-Zelle ist dosisabhängig und führt zu einer äquimolaren Freisetzung von Insulin und C-Peptid. Die dosisabhängige Sekretionsreaktion konnte nach einer oralen oder intravenösen Dosis von Glukose mit durchschnittlich 1,4 sekretierter IE nach einer 12 g Glukosezufuhr nachgewiesen werden, wobei die Reaktion nach oraler Zufuhr größer war als nach intravenöser Zufuhr (59). Der Effekt, dass orale Glukosezufuhr zu einer stärkeren Insulinfreisetzung als intravenöse Zufuhr führt, wird als „Inkretineffekt“ bezeichnet. Die verstärkte Reaktion wurde als Hinweis interpretiert, dass es durch die Absorption im Gastrointestinaltrakt zur Stimulation und Freisetzung von Hormonen und anderen Mechanismen kommt und letztendlich die Sensibilität der Beta-Zelle gesteigert wird (71,72). Bei konstanter intravenöser Zufuhr von Glukose kommt es zu einer biphasischen sekretorischen Antwort. Sie besteht aus einem ersten schnellen sekretorischen Insulinpeak und einer zweiten verzögerten Freisetzung. Die Bedeutung der initialen schnellen Insulinanflutung ist nicht geklärt und wird darauf zurückgeführt, dass die Beta-Zellen bereits produziertes Insulin aus einem Speicher freisetzen können (59). Studien von isolierten Inselzellen zeigten, dass es eine dritte sekretorische Phase der Insulinsekretion gibt, die ca. 90 Minuten bis 3 Stunden nach der Zufuhr von Glukose auftritt und als Charakteristikum einen spontanen Rückgang der Insulinsekretion auf ca. 20 bis 25 % der Menge hat, die während der Spitzensekretion freigesetzt wurde. Dieses niedrige Insulinniveau wird für ca. 48 Stunden aufrechterhalten (73-75).

Nach der Glukose haben Aminosäuren den stärksten stimulierenden Effekt auf die Insulinfreisetzung. Die bedeutendsten Vertreter sind die Aminosäuren Leucin, Arginin und Lysin und ihr Einfluss auf die Sekretion wird durch das gleichzeitige Vorhandensein von Glukose potenziert und verstärkt. Im Gegensatz zu den Aminosäuren haben Lipide und deren Metaboliten einen geringen bis keinen bedeutsamen Effekt auf die Insulinsekretion (59). Fettreiche und gleichzeitig kohlenhydratreiche Mahlzeiten steigern die Insulinfreisetzung deutlich, wobei kohlenhydratfreie und stark fetthaltige Mahlzeiten das Gegenteil tun. Der Effekt von freien Fettsäuren auf die Insulinsekretion hängt von der Dauer der Exposition ab und wird sehr kontroversiell diskutiert (76). Nach einer Erhöhung der freien Fettsäuren innerhalb von 48 Stunden kommt es zu keiner kompensatorischen Sekretionsantwort der Beta-Zellen (77). Die Freisetzung von Insulin aus den Beta-Zellen nach einer Mahlzeit wird durch verschiedene Hormone des Gastrointestinaltrakts und des endokrinen Systems bewerkstelligt (59). Die wichtigsten Vertreter sind GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid), Cholezystokinin und GLP-1 (72,78-80). Die verschiedenen Hormone werden postprandial primär von Zellen des Dünndarms produziert und stimulieren die Beta-Zellen durch second Messengermoleküle mit Steigerung der Sensitivität der Inselzellen gegenüber Glukose (78,79,81).

6.2.3. Insulinsekretion bei Diabetes mellitus Typ-2

Insulinresistenz beschreibt den Zustand einer gestörten physiologischen Antwort auf endogen-sekretiertes oder exogen verabreichtes Insulin. Insulinresistenz manifestiert sich primär durch eine Herabsetzung des durch Insulin mediierten Glukosetransports. Der gestörte Metabolismus zeigt sich in Skelettmuskel, Fettzellen, durch die fehlende Hemmung der Lipolyse durch Insulin und einer gestörten hepatischen Glukoseproduktion. Die Insulinresistenz entsteht durch ein Zusammenwirken von Störungen in multiplen metabolischen Signalwegen und Prozessen, hier sind vor allem Aminosäuren, Fettstoff- und Glucosestoffwechsel eingebunden (82).

Die Insulinsensitivität wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, dazu gehören: Alter, Gewicht, Ethnie, Körperfettanteil, körperliche Aktivität, Sport und Medikamente. Insulinresistenz ist pathognomonisch für den T2DM und beginnt meist Jahre bevor die Diagnose gestellt wird (83,84). Obwohl die Insulinresistenz mit der Progression der Erkrankung assoziiert ist, findet sich nur selten eine Insulinresistenz ohne eine Beeinträchtigung der Beta-Zell Funktion (84).

6.2.4. Übergewicht und Insulinresistenz

Bei Angehörigen ersten Grades von Patientinnen und Patienten mit Beta-Zelldysfunktion, findet sich Insulinresistenz auch ohne das Vorliegen von Übergewicht (85-87). Die Assoziation von Übergewicht mit T2DM ist seit Jahren anerkannt. Ein enger Zusammenhang zwischen Übergewicht und Insulinresistenz findet sich unter allen Altersgruppen der verschiedenen Ethnien unabhängig vom Geschlecht (88-90). Große epidemiologische Studien zeigten, dass das Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz stark mit dem Körperfettanteil korreliert (91-93). Frauen besitzen im Gegensatz zu Männern tendenziell eine stärkere Fettverteilung unterhalb der Taille (94,95). Vor allem die zentrale Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz. Die Hyperplasie von viszeralem Fettgewebe wird durch eine Vielzahl von wichtigen metabolischen Variablen wie Plasmaglukose, Insulin, Gesamtcholesterin, Triglyceride und niedriges HDL-Cholesterin beeinflusst (96-101). Im Gegensatz dazu, zeigten Studien, dass subkutanes Fett protektiv gegen die Entwicklung einer Insulinresistenz wirkt (102). Die Ursache bzw. der Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und einem gestörten Glucose Metabolismus ist nicht genau geklärt. Abdominales Fettgewebe ist stärker lipolytisch aktiv als subkutanes Fettgewebe, was auf das größere Vorkommen von Adrenozeptoren zurückzuführen sein könnte und die damit bedingte stärkere Katecholamin-induzierten Lipolyseaktivität (103,104). Zusätzlich wird darüber diskutiert, dass viszerale Fettspeicher resistent gegenüber dem anti-lipolytischen Effekte von Insulin sind, was zu einer gesteigerten Lipaseaktivität und damit zu einer erhöhten Menge von Fettsäuren im Stoffwechsel führt (105).

Hyperinsulinämie spielt eine wichtige Rolle in der Genese des T2DM und steht im Verdacht ein Hauptfaktor in der Entwicklung der Insulinresistenz zu sein (106). Eine Verminderung der Insulinsekretion bei Übergewichtigen führt wiederum zu Erhöhung der

Insulinsensitivität und zur verstärkten Insulinwirkung (107,108). Die Körperzellen haben eine Reihe von Signalwegen entwickelt, um zugeführte Nährstoffe zu erkennen und daraufhin die Transkription von verschiedenen Transmittern oder Proteinkinasen zu aktivieren. Diese Signalwege interagieren mit hormonellen Signalen, damit der Stoffwechsel sich auf die Nährstoffzufuhr adaptieren kann. In Folge kommt es zu einer Erhöhung der anabolen Reaktionen in Zeiten von Nährstoffmangel und zu katabolen Reaktionen in Zeiten von nährstoffärmeren Phasen. Genetik scheint in der Entwicklung und Resistenz des Körpers gegenüber einem erhöhten Nährstoffangebot eine wichtige Rolle zu spielen. So zeigen Asiaten eine metabolische Dysfunktion bereits bei niedrigeren BMI als Kaukasier oder andere ethnische Gruppen (109). Damit die metabolische Hämostase bei erhöhter Nährstoffzufuhr aufrechterhalten werden kann, muss die überschüssige Nahrung in zelluläre Bausteine integriert oder gespeichert werden. Die Mehrzahl der überschüssigen Kohlenhydrate, Proteine oder Fettsäuren werden in Form von Triglyceriden im Fettgewebe gespeichert. Ist die Speicherkapazität der Fettzellen überschritten, gelangen die Nährstoffe in andere nicht-Speichergewebe wie Muskelzellen, Hepatozyten, Endothelzellen und Beta-Zellen und führen in weiterer Folge durch adaptive und metabolische Effekte zu Insulinresistenz und zellulären Funktionsstörungen (110).

Fettzellen sind sowohl als Speicher als auch aufgrund ihrer endokrinen Funktionen für den menschlichen Körper von größter Bedeutung. Sie regulieren die Aufnahme und Freisetzung von Fettsäuren und sekretieren wichtige Hormone (u.a. das wichtige Sättigungshormon Leptin). Die Fettzelle selbst wird durch übermäßige Nahrungszufuhr in ihrer Funktion beeinträchtigt. Durch Vergrößerung ihrer Zellfläche bei Übergewicht und Fettleibigkeit kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Leptin, Interleukin 6 (IL 6) und 8 (IL-8), Chemokinligand 2 (MCP1) und Granulocyte colony-stimulating Faktor (G-CSF). Diese wiederum führen zu einer vermehrten Aktivierung und Invasion von proinflammatorischen Makrophagen, sie setzen u.a. den Tumornekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) und weitere Zytokine frei, um so eine chronische Inflammation zu bewirken (111). Das angeborene Immunsystem spielt in der metabolischen Adaption und der Abwehr von Pathogenen eine wichtige Rolle und besitzt eine Reihe von pattern recognition receptor (PRR) Proteinen. Dazu gehören u.a. die toll-like receptors (TLRs) die sich auf unterschiedlichen Zellen wie: Makrophagen, Monozyten, dendritischen

Zellen, neutrophilen Granulozyten, Epithelzellen und Zellen des adaptiven Immunsystems finden. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt zusätzlich zur Freisetzung von sogenannten Inflammasomen (Proteinkomplexe) die für die Sekretion und Produktion von Interleukinen (v.a. Interleukin 1) zuständig sind und durch ihre proinflammatorische Reaktion bzw. Aktivierung ein Risikofaktor in der Entwicklung eines T2DM spielen und in Verdacht stehen die Beta-Zellfunktion zu stören (112).

Fast alle Säugetiere besitzen einen gut entwickelten circadianen Rhythmus, der auch Transkriptions- und Translationsprozesse steuert. Der circadiane Rhythmus ist für die Entwicklung von physiologischen Stoffwechselprozessen als auch für gewisse Verhaltensmuster verantwortlich. Dazu gehören Essgewohnheiten, Hormonproduktion und Anregung bzw. Hemmung des Stoffwechsels. Störungen des circadianen Rhythmus durch Veränderung des Essverhaltens führt zu einer Veränderung der physiologischen Schwankungen des Blutzuckerspiegels und in Folge zu einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels (113). Es besteht eine signifikante epidemiologische Verbindung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit Übergewicht, metabolischen Syndrom und auch T2DM (114,115). Das Schlafapnoe-Syndrom, dass eine Kombination aus Störung des Schlafrhythmus und Hypoxämie ist, stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, Übergewicht und T2DM dar. Schlafstörung können durch Einfluss auf die Hormone Leptin und Ghrelin zur Entwicklung eines T2DM beitragen. Störungen des Essverhaltens, die an den circadianen Rhythmus angepasst sind, können zu einer Störung des Verhältnisses von metabolisierenden Enzymen und der Menge der vorhandenen Nahrung führen. So kann es zur Störung des Fettsäurenstoffwechsels und in Folge zur Hemmung der Leptin Sekretion kommen, wodurch der Appetit gesteigert wird. Dies führt zu Übergewicht, erhöhtem Blutzuckerspiegel und als Folge zu einer Chronifizierung dieses Zustandes, T2DM (116).

Der Abbau von Glukose nach einer Mahlzeit erfolgt erstrangig im Skelettmuskel und der primäre Mechanismus, um Glukose zu speichern erfolgt über die Umwandlung in Glykogen (117). Die Skelettmuskulatur besitzt eine limitierte Fettspeicherkapazität und ist von der Entwicklung der Insulinresistenz bei Übergewicht früher betroffen als die (Insulin-abhängigen) Stoffwechselprozesse des Fettgewebes und der Leber (118,119). Eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Screening einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) bei eines T2DM spielen die freien Fettsäuren (120,121). In der

Peripherie kann die FFA-Konzentration durch die suffiziente Entfernung mithilfe von Leber und Muskelzellen normal oder nur leicht erhöht sein. Deshalb sind FFA-Konzentrationen im Blut oft schlecht für die Beurteilung der tatsächliche Fettsäurenbelastung. Eine gesteigerte Metabolisierung und Aufnahme von FFA durch die Skelettmuskulatur steht deshalb in Verdacht die Glukoseaufnahme der Muskelzellen zu hemmen. Der Randle-Zyklus (Glucose-Fettsäure-Zyklus) zeigt, dass Fettsäuren mit Glukose um die Verstoffwechslung im Muskel konkurrieren (122). Die Insulin medierte Aufnahme von Glukose korreliert umgekehrt proportional mit der Menge an intramuskulären Triglyzeriden. Eine starke Korrelation zwischen intramuskulären Triglyzeriden und Insulinresistenz wurde durch Biopsien, CT und Magnetresonanztomographie festgestellt (123-125). Verwandte ersten Grades von T2DM Patientinnen und Patienten zeigen eine vermehrte Ansammlung von Fett in den Myofibrillen, was signifikant mit Insulinresistenz korreliert (125). Der Mechanismus der Ansammlung von Triglyzeriden in der Skelettmuskulatur von Übergewichtigen und Insulinresistenten entsteht durch ein Fehlverhältnis in der FFA Aufnahme und Oxidation. Während Ruheperioden wird etwa 30 % der Fettsäuren im Plasma oxidiert und 70 % werden in Triglyzeriden umgewandelt, damit eine physiologische Substratreserve aufgebaut werden kann (126). Es besteht keine Kausalität zwischen einer erhöhten intramuskulären Triglyzerid-Konzentration und der Entstehung einer Insulinresistenz. Körperlicher Aktivität führt zur vermehrten Aufnahme von Triglyzeriden in den Muskeln und steigert sowohl die Oxidation der Fettsäuren und die Insulinsensitivität (127-131).

6.2.5. Hepatische Dysregulation

Der primäre Defekt in der Entstehung des T2DM besteht im gestörten hepatischen Glukosestoffwechsel. Die Leber produziert einerseits Glukose über Glykogenolyse von gespeichertem Glykogen sowie Gluconeogenese von Substraten der Muskulatur (132,133). Die hepatisch induzierte Insulinresistenz spielt eine wichtige Rolle in der Hyperglykämie des T2DM (134-136). Es besteht eine direkte Verbindung zwischen erhöhter hepatischer Glukosefreisetzung und einem erhöhten Nüchternblutzucker (84). Die hepatische Glukoseproduktion ist bereits früh im Krankheitsverlauf verändert und ist sowohl bei hohen Insulinspiegeln als auch niedrigen Insulinspiegeln gestört (137-139). Die Behandlung mit Metformin führt zu einer Verbesserung der hepatischen

Dysregulation durch Hemmung der Gluconeogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme peripherer Gewebe (140). Störungen der direkten und indirekten Wirkung des Insulins scheinen die wichtigste Rolle in der Erhöhung der hepatischen Glukosefreisetzung bei T2DM zu spielen. Defekte der direkten Insulinwirkung auf die hepatische Glukoseregulation sind auf die fehlende Hemmung der Glykogenolyse zurückzuführen (141,142).

6.2.6. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz

Herzinfarkt, Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Erkrankungen sind für bis zu 80 % aller Todesfälle, die in Verbindung mit DM auftreten, verantwortlich. Unabhängig von anderen Risikofaktoren erhöht T2DM das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität und wirkt synergistisch mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck und Dyslipidämie (143). Frauen sind anfälliger für kardiovaskuläre Schädigungen von T2DM als Männer. Sie verlieren während der Menopause bzw. postmenopausal die kardiovaskulär schützenden Effekte des Östrogens (144,145). Oft findet sich bei Patientinnen mit T2DM eine Konstellation von metabolischen Dysregulationen (auch als Syndrome-X, metabolisches Syndrom, tödliches Quartett) die in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen stehen (146). Das Syndrom ist nicht einheitlich definiert und besteht aus Bluthochdruck, abdominelle Fettleibigkeit, Fettstoffwechselstörungen wie Hypertriglyzeridämie, erniedrigtem HDL und erhöhtem LDL-Cholesterin, die alle mit einer Insulinresistenz assoziiert sind (147). Der vielleicht wichtigste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Arteriosklerose, ist die beim metabolischen Syndrom vorhandene Dyslipidämie, die stark mit Adipositas und arterieller Hypertonie korreliert (59). Dieses abnorme Blutfetteprofil scheint auf die Überproduktion von very low density lipoprotein (VLDL)-Partikel zurückzuführen zu sein. Die VLDL-Produktion wird durch Insulin und eine vermehrte Fettsäuren Zirkulation im portalen Kreislauf mediiert (59). Die Überproduktion von VLDL-Triglyzeriden entsteht durch den Austausch von HDL-Partikeln. Das HDL wird durch die hepatische Lipase hydrolysiert, wodurch kleine HDL-Partikeln entstehen, die in einer niedrigen HDL-Serum Konzentration resultieren. Resultat ist eine erhöhte LDL-Konzentration durch den Transfer von VLDL und Verwertung der hepatischen Lipase (59). Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei T2DM Patientinnen und Patienten liegt der Empfehlung

zugrunde, Dyslipidämien in gleich aggressiver Form wie bei Herzinfarkten zu behandeln (148). Die Koinzidenz von arterieller Hypertonie und einem unbehandelten T2DM, verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko. Ein Defekt der Vasodilatation und Störungen des Blutflusses werden dabei als ursächlich betrachtet. Bei Insulinresistenz und T2DM fehlt die physiologische vasodilatative Wirkung des Insulins, was sich wahrscheinlich auf die verminderte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) in den Endothelzellen zurückführen lässt (149-151). Andere Mechanismen, die bei Insulinresistenz zu Bluthochdruck führen, ist die Aktivierung des vegetativen Nervensystems (152-154). Eine unbehandelte arterielle Hypertonie, kann vermutlich unabhängig von anderen Risikofaktoren zu einem T2DM führen. In einer Prospektiven Kohortenstudie zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie ein 2,5 Fach erhöhtes Risiko haben an einer T2DM Erkrankungen zu erkranken (155). Kontrovers wird die Therapiemöglichkeit diskutiert, dass vasodilatative Medikamente wie ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme) die Glukoseaufnahme verbessern könnten (156).

6.2.7. Prädiabetes

Der Prädiabetes (IFG = „impaired fasting glucose“) stellt eine Vorstufe des T2DM dar und ist definiert durch intermediäre Werte von Glucosespiegel, HbA1c und Glukosetoleranz (157). Das Stadium IFG bezeichnet Personen mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten einer normalen Reaktion auf Glukosezufuhr, sowie Personen mit erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten, aber normalen Nüchternblutzuckerwerten, einer Kombination aus einer gestörten Glukosetoleranz und einem erhöhten Nüchternblutzucker (158). Laut der American Diabetes Association (ADA) wird ein IFG ab einem HbA1c Wert von 5,7 % - 6,4 %, einem Nüchternblutzuckerwert 100 mg/dl - 125 mg/dl und eines oralen Glucosetoleranztest (oGTT) mit einem Ergebnis von 140 mg/dl -199 mg/dl definiert (159). Die WHO definiert die Nüchternblutzuckerwerte in einem engeren Grenzbereich zwischen 110 mg/dl - 125 mg/dl (44).

Der IFG ist eine symptomarme Vorstufe des T2DM (44,157). Betroffene zeigen Risikofaktoren einer T2DM Erkrankung in Form von Übergewicht, Alter über 45 Jahren, positive Familienanamnese, geringe körperliche Bewegung, Vorgeschichte eines Ge-

stationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes), kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck mit über 140/90, HDL-Cholesterin unter 35mg/dl oder Triglyzeridwerte über 250 mg/dl. Das Vorliegen eines IFG korreliert mit dem Vorliegen des polyzystischen Ovarsyndroms (PCO-Syndrom), sowie einer diabetischen Polyneuropathie (44,157). Der IFG ist nicht nur ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines T2DM, sondern erhöht das Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen (44). Daten aus dem Journal of the Indian Medical Association aus dem Jahre 2008 mit 62 Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zeigten, dass 48,4 % Prediabetes und 25 % bereits einen manifesten T2DM hatten. Summiert hatten 72,4 % der Probandinnen und Probanden eine gestörte Glukoseregulation (160,161). Die ADA zeigt die Auswirkungen einer Prediabetes-Erkrankung anhand von 67 Patientinnen und Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, mit dem Ergebnis, dass 28 davon einen Prediabetes hatten, 23 Diabetiker waren und lediglich 16 als Nicht-Diabetiker eingestuft wurden (161,162). Für die Prognose und das Abschätzen des Risikos für die Entwicklung eines Prediabetes zum T2DM stellt der Blutzuckerlangzeitwert HbA1c ein wichtiges Indiz dar. In einer Metaanalyse mit 44.203 Probanden, 16 Kohortenstudien und einem Beobachtungszeitraum von im Schnitt 5,6 Jahren hatten die Personen mit einem HbA1c-Wert von 5,5 % bis 6,6 % ein deutlich erhöhtes Diabetesrisiko (163).

6.3. Diagnostische Tests

Die Diagnostik des T2DM beruht auf der Messung der Blutzuckerwerte und dem Screening auf eine bestehende Hyperglykämie (59). Mehrere Organisationen haben Screening Empfehlungen für T2DM veröffentlicht, die sich voneinander nur in geringem Ausmaß unterscheiden (44,159,164,165). Im Wesentlichen empfehlen alle genannten Organisationen die Diagnose mithilfe von HbA1c, Nüchternglukose (FPG) oder oralem Glukosetoleranztest (oGTT). Dabei sollte die Diagnose bei Vorliegen eines pathologischen Tests auch bei grenzwertigen Befunden gestellt werden. Die „U.S. Preventive Services Task Force“ (USPSTF) hat vor kurzem ihre Empfehlungen aktualisiert und schlägt vor, Personen im Alter von 40 - 70 Jahren einem Screening auf das Vorliegen eines T2DM zu unterziehen. Anhand der Ergebnisse sollen intensive verhaltensberatende Interventionen mit Schwerpunkt auf körperliche Aktivität und gesunde Ernährung erfolgen. Ärzte sollten insbesondere ein Screening bestimmter Personen

mit spezifischen Risikofaktoren, wie dem Vorliegen von arterieller Hypertonie durchführen (166,167). Die ADA empfiehlt ein Screening für alle Erwachsene ab dem 45. Lebensjahr unabhängig vom Risiko und hat zusätzlich das Screening auf IFG in ihre Empfehlungen integriert (44). Die Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) empfiehlt hingegen ein Screening nur für Personen mit erhöhtem Risiko alle 3-5 Jahre mithilfe des HbA1c-Parameters (168).

Die ADA, die österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und die deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) haben geringgradig voneinander differierende diagnostische Kriterien für die Diagnose eines T2DM veröffentlicht. Diese beruhen auf dem glykierten Hämoglobin (HbA1c), dem Nüchternblutzucker (FPG) und dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) (44,47,52). Der HbA1c ist ein etablierter Parameter der Labordiagnostik und spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnose und dem Screening einer T2DM Erkrankung. Der HbA1c ist ein Index für die Menge an glykiertem adultem Hämoglobin A1c, welches auch bei physiologischen Plasmaglukosespiegeln vorliegt und sehr stabil ist. Im Gegensatz zur Glykosilierung, erfolgt die Glykierung passiv und ohne Enzymwirkung. Aufgrund der durchschnittlichen Lebensdauer von 8 – 12 Wochen spiegelt der HbA1c die Blutzuckerwerte in diesem Zeitraum vor Blutabnahme wieder (44). Ziel der Guidelines für die HbA1c-Messung ist es, anhand der Testergebnisse eine möglichst individuelle Therapie für Patientinnen und Patienten zu erreichen (44,169). Der HbA1c stellt eine Möglichkeit der patientennahen Labordiagnostik dar, die direkt vor Ort durchgeführt werden kann. Der HbA1c dient als Richtwert für die Einleitung, Adaption und gegebenenfalls notwendigen Dosisanpassung, vor allem zur Steuerung der oralen Therapie (169). Die regelmäßige HbA1c-Messung wird von internationalen Guidelines für alle Patientinnen und Patienten mit T2DM zur Beurteilung der Blutzuckerwerte und deren Entwicklung empfohlen (44,170,171). Auch wenn sich gezeigt hat, dass die Kontrolle des Blutzuckerspiegels signifikant mit der Einhaltung der HbA1c-Testhäufigkeit und den Empfehlungen zur Änderung der Behandlung zusammenhängt, wird die Einhaltung dieser Empfehlungen jedoch nur bei etwa 3 % der Patientinnen und Patienten beobachtet (165). Bei einem HbA1c-Wert von 5,7 % - 6,4 % spricht man von IFG bzw. IGT. Bei HbA1c von $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) spricht man von einem manifesten T2DM. Bei HbA1c-Werten unter 5,7 % kann ein T2DM ausgeschlossen werden. Bei Testergebnissen zwischen 5,7-6,4 % empfehlen die Leitlinien eine Testung mithilfe eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT).

Der HbA1c-Wert kann durch das Vorhandensein einer Eisenmangelanämie verfälscht werden. Bei Eisenmangel wird der Abbau der Erythrozyten verlangsamt, wodurch der HbA1c initial erhöht wird. Bei Hämolyse, Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen kann er falsch erniedrigt sein (172). Eine Reihe von Studien zeigen, dass die praxisnahe Nutzung des HbA1c-Wertes zur Routinediagnostik die Therapie und die Wiederherstellung physiologischer Blutzuckerspiegel verbessern kann. In einer Studie mit 597 T2DM-Patientinnen und Patienten, die eine benachbarte Primärversorgungsklinik besuchten, wurde die sofortige Verfügbarkeit von HbA1c-Messergebnissen mit einer Zunahme der Behandlungsintensivierung und einem Rückgang der in weiterer Folge gemessenen HbA1c-Werten in Verbindung gebracht (173).

Eine weitere etablierte Möglichkeit in der Diagnostik des T2DM ist die FPG. Wichtig ist, dass 8 Stunden vor Blutabnahme keine Nahrungsaufnahme erfolgt (44). Der gesunde Normalwert liegt unter 100 mg/dl. Bei einem Wert zwischen 100 mg/dl bis 125 mg/dl spricht man von IFG und ab 126 mg/dl oder höher von T2DM. Laut ÖGD und DGD sollte jeder Plasmaglukosespiegel > 200 mg/dl als T2DM klassifiziert werden (44), eine ergänzende Untersuchungsmethode zum Nüchternblutzuckerwert der oGTT. Der oGTT galt einst als Goldstandard in der Diagnostik des T2DM und des IFG. Wegen seiner geringen Reproduzierbarkeit und dem Nachteil der zeitintensiven Durchführung wird er heute seltener verwendet (174,175).

Die Indikation für einen oGTT besteht bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28.Schwangerschaftswoche zum Ausschluss eines möglichen Gestationsdiabetes und wird ansonst in der klinischen Praxis nur sporadisch eingesetzt (4). Die Durchführung erfolgt mittels einer Nüchternblutzucker-Messung nach 8-stündiger Fastenperiode meist über Nacht. Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes erfolgt die Zufuhr einer 75 g Glukoselösung. Nach Ablauf von 120 Minuten wird der Blutzuckerspiegel erneut bestimmt (im Rahmen eines Screenings auf Gestationsdiabetes auch nach 60 Minuten). Ist der Wert nach zwei Stunden über 200 mg/dl kann die Diagnose T2DM gestellt werden (178). Wird bereits ein eindeutig pathologischer Nüchternblutzuckerwert festgestellt, so ist der oGTT zu unterlassen (4). Im Jahr 1997 revidierte die ADA ihre Blutzuckerwerte für die Diagnose eines T2DM von 140 mg/dl auf 126 mg/dl

und erhoffte dadurch die Personen, die mittels oGTT diagnostiziert wurden, in die Testung des Nüchternblutzuckerwertes zu integrieren (179). Nach den Empfehlungen der WHO aus dem Jahr 2006 sollte der oGTT wieder routinemäßig durchgeführt werden, auch wenn er einen erhöhten Kostenaufwand und Belastung für Patientinnen und Patienten mit sich bringt (180). Zu diesem Schluss kommt die WHO aufgrund einer Vergleichsstudie zwischen WHO und ADA Kriterien, die zeigte, dass durch die reine Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes ca. 30 % aller T2DM Fälle nicht erfasst werden (181). Der Nüchternblutzuckerwert liefert keine stoffwechselrelevanten Informationen, daher ist es irreführend die Glukosehämostase beurteilen zu wollen, ohne die Informationen über den postprandialen Glukosestoffwechsel zu erfassen. Der oGTT benötigt daher in der diagnostischen Bedeutung eine Neubewertung, da er in der Lage ist eine Insulinresistenz bzw. eine Beta-Zelldysfunktion aufzudecken, die die grundlegende Pathophysiologie der Erkrankung darstellen (179).

6.4. Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

In den letzten 15 Jahren hat ein konzeptioneller Wandel in den Prinzipien der Therapie des T2DM stattgefunden. Verantwortlich dafür ist ein vermehrtes gesellschaftliches Bewusstsein für die Erkrankung als Problem und Belastung des öffentlichen Gesundheitswesens. Dramatische Fortschritte in der Entwicklung von pharmakologischen Wirkstoffen, Überwachungstechnologie und präventiven Maßnahmen haben es möglich gemacht, den Blutzuckerspiegel von vielen Patientinnen und Patienten nahe an physiologische Werte sicher zu senken. Dies ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, was in der wissenschaftlichen Community mit rezidivierenden Hypoglykämien erklärt wird. Des Weiteren konnte bei der Schaffung von evidenzbasierten Guidelines für die Kontrolle der Blutzuckerspiegel und die damit verbundene Reduktion von Komplikationen bedeutende Fortschritte gemacht werden (59). Trotz allen Fortschritten in der Therapie und Prävention wird jedoch erwartet, dass die Prävalenz von T2DM sich in den nächsten 20 Jahren verdoppeln wird. Der erwartete Anstieg beruht auf einer Zunahme der wichtigsten Risikofaktoren: Alter, Adipositas und Bewegungsmangel (135). Zuzunahme wird mit einer signifikanten Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen, Nephropathien, Retinopathien und Neuropathien gerechnet (182,183). Aufgrund der Tatsache, dass T2DM eine Krankheit ist die enormen wirtschaftliche Belastungen sowie körperliche und geistige Behinderungen mit sich bringt, sollten alle Patientinnen und

Patienten wirksame Therapien mit dem besten Nebenwirkungsprofil erhalten. Besonderes Augenmerk muss dabei auf die Behandlung älterer Patientinnen und Patienten gelegt werden, bei denen physiologische Blutzuckerspiegel unter Therapie mit Insulin besonders schlecht auf die Prognose wirken (184).

Um eine konsequente Stoffwechseleinstellung zu erreichen, ist eine Kombination aus Lebensstiländerung und einer pharmakologischen Behandlung erforderlich (183). Die Guidelines der ADA empfehlen, dass der Zielwert in der Behandlung von T2DM ein HbA1C von weniger als 7 % sein sollte. Zusätzlich empfiehlt die ADA niedrigere Zielwerte bei Patientinnen und Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn, hoher Lebenserwartung und bei Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, wenn dies ohne das Auftreten von Hypoglykämien oder anderer unerwünschter Therapieeffekte erreicht werden kann. Das American College of Endocrinology (ACE) setzt ihr HbA1c-Ziel niedriger mit weniger als 6,5 % (185). Jedoch erreichen nur ca. 50 % aller Patientinnen und Patienten den angestrebten HbA1c-Zielwert (186). In Bezug auf nüchtern-, präprandial und postprandiale Blutzuckerziele gibt es im Management der T2DM kaum eine nennenswerte Unterstützung für einen bestimmten Blutzuckerzielwert. Der ADA-Zielwert für die Nüchternblutzuckerspiegel liegt zwischen 80-130 mg/dl und beruht auf der Grundlage einer Schätzung des Bereichs der Blutzuckerwerte in der Regel mit einem geringen Risiko für Hypoglykämie und einem HbA1c-Wert von weniger als 7% assoziiert werden (44). Das ACE definiert einen angestrebten Nüchternglukose-Zielwert von weniger als 110 mg/dl und versucht damit physiologische Blutzuckerspiegel zu erreichen (185). Das ADA-Behandlungsziel für die postprandialen Blutzuckerspiegel ist auf unter 180 mg/dl festgelegt. Für die Sicherheit eines definierten postprandialen Blutzuckerwertes gibt es keine nennenswerten Studienergebnisse (187).

6.4.1. Lebensstil

Die Grundlage einer jeden Therapie sollte eine Änderung bzw. Adaption des Lebensstils sein. Sie sollte Bestandteile wie eine medizinische Ernährungsberatung, Bewegungstherapie und eine umfassende und aufklärende Diabetesschulung beinhalten. Das Ziel ist, einen Paradigmenwechsels in der Diabetesversorgung hin zu einer patientenorientierten Betreuung zu schaffen und zu etablieren. Wohlgermerkt hat sich seit

dem Beginn des 21. Jahrhunderts nichts so grundlegend in der Therapie verändert als die Wichtigkeit einer Lebensstil-Veränderung. Seit Jahrzehnten wurden Lippenbekenntnisse zu der Frage abgegeben, ob Lebensstil-Interventionen wichtig sind. Heute bestehen signifikante Studien, die belegen, dass alle Komponenten einer Lebensstiländerung bei ausreichender Ausführung zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führen (188).

T2DM ist oftmals eine lebenslange Erkrankung, bei der die gesundheitsversorgende Instanz wenig Kontrolle über die Adhärenz der Patientinnen und Patienten an vereinbarte Therapieziele hat. Die Rolle der Gesundheitsversorgung ist, den Patientinnen und Patienten als eine Art „Coach“ zur Seite zu stehen und ihnen in der Umsetzung der täglichen Therapieziele zu helfen. Ziel ist die Patientinnen und Patienten in den therapeutischen Prozess einzubeziehen. Dabei muss das medizinische Fachpersonal die Sichtweise der Patientinnen und Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung berücksichtigen und verstehen. Ein verordnender Ansatz, bei dem Patientinnen und Patienten ein Therapieziel vorgeschrieben wird, kann in mancher Situation funktionieren, scheitert aber meistens. Für den langfristigen Erfolg der vereinbarten Therapie ist eine Diabetes-Selbstmanagement-Schulung der Patientinnen und Patienten im Umgang mit der Erkrankung entscheidend. Die Diabetes-Selbstmanagement-Schulung ist der Prozess der Vermittlung von Kenntnissen und Fähigkeiten an Menschen mit T2DM, um eine Selbstversorgung und damit den Umgang mit Krisen und Änderungen des Lebensstils einzuleiten und zu verbessern (44,188). Als Ergebnis dieses Prozesses werden Patientinnen und Patienten sachkundige und aktive Teilnehmer an den gemeinsam vereinbarten Therapiezielen. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten Patientinnen und Patienten und Gesundheitspersonal in einem langfristigen kontinuierlichen Prozess gemeinsam. Eine minimale Form der Selbstschulung sollte flächendeckend und individualisiert zur Verfügung gestellt werden. Obwohl es nur wenig relevante Studien um das Thema Diabetes-Selbstschulungen gibt, unterstützen die vorhandenen das Konzept und zeigen wie kosteneffektiv und gute Ergebnisse im Rahmen einer individuellen Therapie verbessert werden können (189).

Neben der Diabetes-Selbstschulung dokumentiert die ADA in ihren Stellungnahmen die positive Wirkung der medizinischen Ernährungstherapie und bietet spezifische Ernährungstherapien und Beratung in ihrem Service an (44,59). Mithilfe eines umfassenden und individuell auf Patientinnen und Patienten abgestimmten Ernährungsprogramms, in dem die Umstände, Vorlieben und die kulturellen Hintergründe aller Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, können ehestens optimalen Ergebnissen in der Therapie erreicht werden. Erreicht wird dies mithilfe von strukturierten Programmen in deren Zentrum eine Änderung des Lebensstils, eine umfassende Aufklärung und eine reduzierte Energieaufnahme steht. Durch eine bewusste Entscheidung bezüglich einer reduzierten Kohlenhydratzufuhr, einer gesteigerten körperlichen Aktivität und einem regelmäßigen Kontakt der Teilnehmer können langfristige Gewichtsverluste von 5-7 % beobachtet werden. Besonders Familienmitglieder von an T2DM-Erkrankten sollten ermutigt werden durch eine Veränderung der Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität ihr Risiko für die Krankheitsentwicklung zu senken. Für den Diabetiker ist der Verzicht auf kohlenhydratreiche Lebensmittel für den Therapieerfolg essenziell. Im Wesentlichen werden alle Kohlenhydrate im Verdauungsprozess im Darm in Glukose umgewandelt und benötigen folglich die Wirkung des Insulins, um in die Kohlenhydratspeicher der Muskeln und Leber in Form von Glykogen zu gelangen (190). Über die Nahrung zugeführtes Fett ist in epidemiologischen Studien der Nährstoff, der kritisch hinsichtlich der Entstehung des T2DM gesehen wird. Zwar haben Nahrungsfette einen eindeutigen Einfluss auf die Gesamtkalorienzufuhr, jedoch nicht direkt auf den Blutzuckerspiegel. Trotz alledem trägt eine erhöhte Fettaufnahme zur Fettleibigkeit bei und ist ein kritischer Nährstoff in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. (191).

6.4.2. Körperliche Bewegung

Von den verfügbaren Therapien und Therapieoptionen, einschließlich neuer Medikamentengruppen und Fortschritte in der Adipositas-Chirurgie, stellen Bewegung und Sport eine obligate Therapiemöglichkeit dar (192-194). Bewegung ist vielleicht die wichtigste Begleittherapie für die Bekämpfung von Adipositas und die damit verbundene Insulinresistenz. Sport führt zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle, einer gesteigerten Insulinsensitivität und bietet Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen. Ausdauertraining und Krafttraining führen in der Regel innerhalb von weniger

Wochen konsequenten Trainings zu sichtbarem Erfolg. Ihre positive Wirkung hält jedoch nur für 3 bis 6 Tage nach Beendigung des Trainings. Aus diesem Grund ist es ratsam, mindestens drei Trainingseinheiten pro Woche durchzuführen, um den Nutzen der Intervention aufrechtzuerhalten. Für die Ermutigung der Patientinnen und Patienten für mehr körperliche Aktivität und Sport werden Trainingspezialistinnen und -Spezialisten, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten und das soziale Umfeld als unterstützenden Faktor benötigt. Die primäre Aufgabe der Ärztinnen und Ärzte besteht darin, auf Komplikationen wie Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie und Gefäßerkrankungen aufmerksam zu machen und die körperliche und sportliche Verfassung der Patientinnen und Patienten positiv zu beeinflussen (44,59,195).

6.5. Medikamentöse Therapie des Diabetes Mellitus Typ-2

Stufentherapie des T2DM:

1) Lifestyleintervention, Gewichtsreduktion und Diabetes Diät:

Mittels Gewichtsnormalisierung, körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung zeigten Interventionsstudien, dass das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt bzw. verzögert werden kann (4, 44,196,197).

2) Orale Antidiabetika (OAD): Hier ist aufgrund seiner positiven Effekte und günstigen Nebenwirkungsprofils (kardiovaskuläre und intestinale Nebenwirkungen) nach wie vor Metformin Mittel der Wahl (4,44).

3) Basis: Metformin, **Zusatz:** weiteres Antidiabetikum (ohne Hypoglykämiepotenzial) oder **alternativ** die GUT (4,44).

4) Orales Antidiabetikum in Kombination mit einer Insulintherapie:

-Basalinsulin mit einem OAD, gegebenenfalls mit einem GLP-1-Rezeptoragonist: bei progredienter Insulinresistenz und Versagen der vorherigen Therapiestufen **Basalinsulin mit einem Bolusinsulin und einem OAD:** Bei Fortschreiten der Erkrankung bzw. der Insulinresistenz (4,44).

Die Revolution in der pharmakologischen T2DM-Therapie, die seit 1995 vor allem in den Vereinigten Staaten entstand, geschah durch die Freigabe und Marktzulassung mehrerer neuer Medikamentengruppen (59). Die Geschwindigkeit der Entwicklung neuer Antidiabetika mag in der Öffentlichkeit langsam erscheinen, jedoch waren die Entwicklung und der Fortschritt in der Forschung in den letzten Jahren noch nie so schnell. Im Jahre 2007 waren noch rund neun Wirkstoffgruppen für die Therapie des T2DM zugelassen, heute sind bereits 13 verschiedene Wirkstoffgruppen verfügbar (44,198,199).

Die einzelnen Wirkstoffgruppen agieren in unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen, die in der Krankheitsentstehung entscheidend sind. Die verfügbaren anti-hyperglykämischen Medikamente lassen sich nach ihrem Wirkmechanismus und Wirkort in mehrere Gruppen unterteilen. In der wissenschaftlichen Literatur wird zwischen insulinotropen und nicht-insulinotropen Substanzen unterschieden. Des Weiteren wird zwischen den Substanzen hinsichtlich ihres Wirkorts und Mechanismus unterschieden: primärer Wirkung in der Leber, Insulinsensibilisatoren mit primärer Wirkung in peripheren Geweben, Insulinsekretagoga, Wirkstoffe die die Absorption von Kohlenhydraten verlangsamen, Medikamente die die Aktivität des Inkretinsystems erhöhen, Wirkstoffe die die Glukoseausscheidung über den Urin steigern, Insuline und neuartige Wirkstoffe, deren Einfluss auf den Kohlenhydrat-Metabolismus noch nicht vollständig geklärt ist unterschieden. Ziel der Therapie sollte sein, die endogene Insulinproduktion zu steigern (44,59,199). Zu den insulinotropen-Medikamenten zählen Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Hemmer, Inkretinverstärker (GLP1-Rezeptoragonisten) und Glinide (Sulfonylharnstoffanaloga). Nicht insulinotrope Medikamente sind α -Glucosidase-Inhibitoren und Biguanide (Metformin) (4).

6.6. Biguanide (Metformin)

Metformin gilt in der Therapie des T2DM als das Medikament erster Wahl und repräsentiert weltweit das am häufigsten verordneten Antidiabetikum. Metformin gehört zur Wirkstoffgruppe der Biguanide, einer Medikamentengruppe pflanzlichen Ursprungs, die seit den 1950er Jahren in großem Umfang eingesetzt wird (200,201). Metformin ist das einzige Biguanid, dass auf dem amerikanischen und europäischen Markt verfügbar ist. Phenformin wurde in den 1970er Jahren in den Vereinigten Staaten vom Markt genommen, nachdem es zu mehreren Todesfällen in Zusammenhang mit einer durch

Phenformin assoziierten Laktatidose kam. In manchen Ländern sind die Wirkstoffe Phenformin und Buformin weiterhin erhältlich. Obwohl Metformin in Europa schon ca. 40 Jahren auf dem Markt zugelassen ist, ist es in den Vereinigten Staaten erst wieder seit 1995 verfügbar (59,200,202). Die genaue Wirkmechanismus von Metformin ist noch nicht endgültig geklärt und wird in der Wissenschaft kontroversiell diskutiert (202). Einige Studien legen nahe, dass es über die Aktivierung von AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) wirkt. Als intrazelluläres Signalmolekül schützt es Zellen vor einem Energiemangel in dem es die Glukoseaufnahme der Muskulatur steigert und die hepatische Gluconeogenese hemmt. Neuere Studienergebnisse legen die primäre Wirkung von Metformin über die Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase nahe. Anders als viele neue synthetisch hergestellte Medikamente, ist Metformin ein Naturprodukt der Kräuter und Naturheilkunde und wurde nicht für einen spezifischen Krankheitsmechanismus entwickelt (203).

Die wichtigste klinische Wirkung ist die Verringerung der hepatischen Gluconeogenese, bei nur minimalem Einfluss auf die periphere Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme. Ein vollständiges Verständnis der Wirkung von Metformin ist nach wie vor schwer definierbar und die medikamentösen Eigenschaften sind vielseitig. Aus neueren Erkenntnissen geht hervor, dass Metformin auf die Insulinsensitivität und Mechanismen der Darmmotilität wirkt (59,203). Nach oraler Verabreichung von Metformin werden etwa 70 % der aufgenommenen Dosis im Dünndarm resorbiert, der Rest wird über den Dickdarm bzw. Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung von Metformin über den Urin geschieht ohne die Entstehung von Metaboliten. Die typischen Plasmakonzentrationen beim Menschen liegen typischerweise im niedrigen mikromolaren Bereich, wobei die höchste Konzentration sich in jejunalen-Proben findet (204). Metformin gilt als first-line Therapie des T2DM ohne erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie und ohne den Insulinspiegel zu beeinträchtigen. Meist wird die Therapie in Kombination mit Lifestyleinterventionen angewandt. Verglichen mit anderen Medikamentengruppen, wie Sulfonylharnstoffen, hat Metformin als first-line Therapie positive Auswirkungen auf den HbA1c, Gewicht und die kardiovaskuläre Mortalität (44). Die initiale Dosis per orale sollte 500 mg einmal täglich betragen und kann dann individuell auf eine Maximaldosis von 2000-3000 mg gesteigert werden (200).

Häufige Beschwerden sind gastrointestinale Begleiterscheinungen wie: Übelkeit, und Bauchschmerzen. Eine Dosisgabe mit langsamer wöchentlicher Steigerung auf die effektive Dosis minimiert potenzielle Nebenwirkungen. Retard Formulierung von Metformin sind mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten zeigen bei einer Langzeitanwendung keine klinischen Nebenwirkungen. Die Therapie mit Metformin ist mit einer geringeren Gewichtszunahme als anderen Antidiabetika verbunden und wurde in einigen Studien mit einer Gewichtsabnahme in Verbindung gebracht. Die seltenste, aber schwerwiegendste Nebenwirkung stellt die Lactatazidose dar, die jedoch nur bei Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten und sehr selten auftritt (205). Eine Metformin Therapie sollte bei T2DM Diagnose als first-line Therapie gestartet werden. Meist wird die Therapie in Kombination mit einer Lifestyleinterventionen angewandt (44).

6.7. Ältere Antidiabetika

6.7.1. Glitazone

Die Wirkstoffgruppe der Glitazone hat seit der Zulassung des ersten Wirkstoffs Troglitazon im Jahre 1997 für viele Kontroversen gesorgt. Im Jahre 2000, wurde Troglitazon aufgrund einer seltenen Hepatotoxizität vom Markt genommen und vermutlich sicherere Glitazone, Pioglitazon und Rosiglitazon wurden stattdessen favorisiert (206). Rosiglitazon ist in den deutschsprachigen Ländern nicht mehr verfügbar, da die Zulassung nicht verlängert wurde (207). Glitazone wirken über intrazelluläre metabolische Signalkaskaden und steigern dadurch die Insulinwirkung und Sensitivität in verschiedenen Geweben (208). Folglich kommt es zur Hemmung der hepatischen Gluconeogenese, Steigerung der Freisetzung von Adiponektin und Verstärkung die insulinabhängige Glukoseaufnahme in Fett und Muskelzellen. Adiponektin aus der Gruppe der Zytokine wird von Fettzellen freigesetzt, steigert die Insulinsensitivität und steigert den Fettsäurenmetabolismus. Des Weiteren führen die Glitazone zu einer vermehrten GLUT-4 Expression und Hemmung von TNF-alpha. Über die erhöhte GLUT-4 Expression wird vermehrt Glukose von Fett- und Muskelzellen aufgenommen (209). Bei T2DM-Erkrankung sollten Glitazone einmal täglich per oral mit oder ohne Mahlzeit zugeführt werden. Vor einer Behandlung sollten Leberwerte und HbA1C-Werte kontrolliert werden. Eine Therapie sollte immer in Kombination mit einer Lifestyle-Änderung

einhergehen und kann in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin erfolgen (200,208).

6.7.2. Sulfonylharnstoffe und Analoga

Alle momentan verfügbaren Insulinsekretagoga binden an den Sulfonylharnstoff Rezeptor 1 (SUR-1), eine Untereinheit des K-ATP-Kaliumkanals an der Plasmamembran der pankreatischen Beta-Zellen. Die SUR-1 Untereinheit reguliert die Aktivität des Kanals durch Bindung von ADP und ATP und initiiert den Vorgang der Insulinsekretion. Durch die Bindung von Sulfonylharnstoff kommt es zur Hemmung und damit zur Schließung des KATP-Kanals und zu einer intrazellulären Erhöhung von ATP und Abnahme von ADP. Dieser Prozess führt zur Membrandepolarisation und bewirkt die Öffnung von spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanälen. Der daraus resultierende Calciueinstrom führt zu einer Insulinsekretion. Die Wirkstoffgruppe der Sulfonylharnstoffe ist seit den 1950er Jahren auf dem Markt verfügbar. Sie haben einen relativ langsamen Wirkungseintritt und unterscheiden sich hinsichtlich dem Eintritt der Wirkung und Dauer der Wirkung. Es wird zwischen Wirkstoffen der Ersten und zweiten Generation unterschieden (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidom). Generell sind die Wirkstoffe der zweiten Generation potenter, mit weniger Nebenwirkungen und Wechselwirkungen. In modernen Therapieansätzen spielen Sulfonylharnstoffe aufgrund diverser Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, Gewichtszunahme und einer kardiovaskuläre Unsicherheit eine schwindende Rolle. Die zu bevorzugenden Wirkstoffe sind hierbei Glipzid und Glimepirid in Retard-Formel, da sie bei den meisten Patientinnen und Patienten lediglich einmal täglich eingenommen werden müssen und ein geringeres Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme zeigen (59). Nichtsdestotrotz stellen Sulfonylharnstoffe eine der kosteneffektivsten Glukose-senkenden Wirkstoffe dar (210).

Neben den Sulfonylharnstoffen existiert eine Gruppe von Wirkstoffen der sogenannten Meglitinide-Familie (Glinide), die mit der Gruppe der Sulfonylharnstoffe in enger Verwandtschaft stehen. Der einzige verfügbare Wirkstoff in Österreich ist Repaglinid. In der Schweiz und Deutschland ist auch Nateglinid verfügbar. Ebenso wie die Sulfonylharnstoffe wirken Glinide über die Blockade der SUR-1 Untereinheit des KATP-Kanals der Beta-Zellen. Die Glinide zeichnen sich durch eine schnelle Resorption aus und führen zu einem schnelleren und kürzeren Stimulus der Insulinsekretion. Repaglinid

scheint durch eine längere Bindung an den SUR-1 eine stärkere Wirkung auf den Nüchternblutzucker-Wert zu haben, trotz einer aus pharmakologischen Sicht kurzen Halbwertszeit. Repaglinid wird typischerweise mit einer Mahlzeit eingenommen und erlaubt eine bessere postprandiale Blutzucker-Kontrolle. Die Dosis kann individuell angepasst werden in Form von 0,5-, 1-, und 2 mg Tabletten. Die Maximaldosis ist mit 4 mg pro Mahlzeit definiert. Allgemein treten bei der Einnahme weniger Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme auf. Neuere Substanzen, wie Nateglinid, werden bisher nur in den USA eingesetzt (59).

6.7.3. α -Glucosidase Inhibitoren

Die α -Glucosidase Inhibitoren (AGIs) hemmen den letzten Schritt der Kohlenhydratverdauung der Dünndarmzotten durch die Hemmung der α -Glucosidase, die am Abbau von Sacchariden beteiligt sind. Folglich führt dies zu einer Verzögerung und Verlagerung der Kohlenhydratabsorption nach Distal. Das Resultat zeigt sich in einem verminderten Blutzuckerspiegel und einer effizienteren Insulinsekretion postprandial. Die beiden derzeit verfügbaren Wirkstoffe sind Acarbose, Miglitol und Voglibose, letzterer wird nicht in den USA und Europa eingesetzt. Die AGIs spielen in den modernen antidiabetischen Therapien in Europa und den USA eine untergeordnete Rolle. Ihre Anwendung ist durch eine Reihe negativer und unvorteilhafter Faktoren eingeschränkt. Es besteht die Notwendigkeit das Medikament zu Beginn jeder Mahlzeit zu verabreichen. In der Therapie kommt es häufig zu Blähungen, Meteorismus und Transaminasenerhöhung (4,59).

6.8. SGLT-2-Inhibitoren

Die Wirkstoffgruppe der Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2 Inhibitoren) stellen die neueste Klasse von Antidiabetika dar. Sie wurden erstmals 2013 für die Behandlung des T2DM auf den Markt gebracht. Die Niere spielt in der Regulation der Plasmaglukose eine zentrale Rolle. Sie filtert am Glomerulus und resorbiert in den Tubuli täglich ca. 180 g Glukose (211,212). Im Rahmen einer Diabetes-Erkrankung ist die Glukoserückresorption als Folge einer erhöhten Aktivität von SGLT-2 gesteigert. SGLT-2 ist ein Glukosetransporter mit hoher Kapazität und geringgradiger Affinität der

hauptsächlich im proximalen Tubulus der Niere vorkommt und für ca. 90 % der tubulären Glukoserückresorption verantwortlich ist (59,213). SGLT-2 Inhibitoren senken den Blutzucker über einen insulinunabhängigen Mechanismus, indem die renale Glukoserückresorption am proximalen Tubulus reduziert wird (214). Der Transporter SGLT-1 ist ein hochaffiner Glukosetransport der für ca. 10 % der Glukoserückresorption verantwortlich ist und eine wichtige Rolle in der Glukose-Resorption des Darms spielt (59,213). Der erste SGLT-2 Inhibitor Phlorizin, der aus der Rinde von Apfelbäumen gewonnen wird, konnte sich aufgrund seiner nicht-selektiven Hemmung von SGLT-1 und SGLT-2 und bei Einnahme entstehenden schweren gastrointestinalen Symptomen nicht etablieren (215). In den letzten Jahren wurden selektiv-spezifische SGLT-2 Inhibitoren entwickelt, die potentielle gastrointestinale Nebenwirkungen vermeiden können (44,196). Die Gruppe der SGLT-2 Inhibitoren erweisen sich als wirksam bei der Senkung des HbA1c und waren vorteilhaft in Bezug auf Gewichtsabnahme, Blutdrucksenkung und intrakranieller Hämodynamik (216). Der primäre Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren beruht somit auf der Hemmung der Glukoserückresorption im proximalen Tubulus, was folglich zu einer gesteigerten Ausscheidung von Glukose mit dem Harn führt (Glukosurie), die im Bereich von ca. 60-80 g pro Tag liegt (217-219). Es resultiert ein Rückgang des Plasmaglukosespiegels, Reduktion der potenziell nephrotoxischen Wirkung bzw. der Glukotoxizität und führt zu einer 25-30%igen Verbesserung der Insulinsensitivität mit Steigerung der Beta-Zellfunktion (220).

SGLT-2 Inhibitoren haben darüber hinaus einen protektiven Effekt auf das Myokard. Sie verbessern die Differenzierung des epikardialen Fettgewebes (EAT), wodurch es in Folge zu einer geringeren Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen kommt und damit das Risiko von potenziellen kardialen Schäden wie Herzrhythmusstörungen gesenkt wird (221,222). Jüngste Arbeiten haben zu der neuen Hypothese geführt, dass SGLT-2 Inhibitoren direkt auf die Kardiomyozyten wirken. Experimentelle Studien zeigten eine positive Auswirkung auf die Herzfunktion, durch Reduktion der Überladung mit intrazellulärem Natrium (Na⁺) und zusätzlich die mitochondrialen Funktionen, Reduktion und Oxidation im versagenden Herzen wiederherzustellen (218). In einer großen multizentrischen randomisierten Studie aus dem Jahre 2019 zeigte die Behandlung mit Empagliflozin eine relative Risikoreduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen um 14 %, senkte die kardiovaskuläre Mortalität um 38 % und die Gesamtmortalität um 32 %, wodurch der Einsatz von Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (z.B. Herzinsuffizienz)

unterstützend wirken kann (217). Im Fachgebiet der Kardiologie erlangen die SGLT-2 Inhibitoren einen zunehmenden Stellenwert in der Therapie der Herzinsuffizienz bei gesunden als auch T2DM Erkrankten (4).

Derzeit sind vier SGLT-2 Inhibitoren für die klinische Anwendung verfügbar und eine Reihe von neuen Wirkstoffen befinden sich im Entwicklungsstadium. Canagliflozin ist ein selektiver SGLT-2 Inhibitor mit einer über 250-fachen Selektivität gegenüber SGLT-1 und einer Halbwertszeit von ca. 12 Stunden. Dapagliflozin (Forxiga), Ertugliflozin und Empagliflozin (Jardiance) sind noch selektiver und besitzen eine längere Halbwertszeit bei ähnlicher Glukoseausscheidung. Sie können als Monotherapie oder als Kombination mit klassischen Medikamenten angewandt werden. Ein typisches Kombinationspräparat ist Empagliflozin/Metformin (Synjardy) (223). Vergleichsstudien mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und DPP-4 Inhibitoren zeigen, dass SGLT-2 Inhibitoren eine genauso gute, teilweise sogar bessere Wirksamkeit auf die Senkung des HbA1c-Spiegels zeigen. Zusätzlich sind sie mit einem moderaten Gewichtsverlust von 2 bis 3 kg verbunden, indem sie eine effektive Kalorienausscheidung mit dem Urin fördern (1 Gramm Glukose = 4 Kalorien) (59,224). Seit 2021 ist Dapagliflozin für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz zugelassen (225).

Die häufigsten Nebenwirkungen stehen im Zusammenhang mit einer Glukosurie und umfassen Polyurie, Genitalinfektionen, Harninfektionen und Dehydrierung. Genitalinfektionen sind im Allgemeinen auf Hefepilze zurückzuführen und treten bei ca. 10 % und vornehmlich bei Frauen auf. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist für die Wirksamkeit der SGLT-2 Inhibitoren entscheidend. Empagliflozin sollte nicht unter einer GFR von 45 ml/Minute pro 1,73 m² angewandt werden. Da die SGLT-2 Inhibitoren neuesten Ergänzungen zu den klassischen Behandlungsmöglichkeiten des T2DM sind gibt es hinsichtlich der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Medikamente Zweifel als auch Optimismus (59,219).

6.9. Insulin- und Insulinkombitherapien

Die Insulin-Therapie ist seit den frühen 1920er Jahren verfügbar und stellt einen Grundpfeiler in der Therapie des T2DM dar. Die subkutane Injektion von Insulin dient primär der Ergänzung der körpereigenen Insulinproduktion.

Insulin wird einerseits im basalen Zustand zur Modulation der hepatischen Glukoseproduktion als auch mahlzeitenabhängig im postprandialen Zustand, bei dem beim Gesunden über Muskel und Fettzellen die Glukose-Clearance übernehmen eingesetzt. Die Insulintherapie bei Menschen mit T2DM unterscheidet sich deutlich von der Behandlung des Typ-1 Diabetes. Erster Schritt in der Therapie ist die Behandlung mit Basalinsulin und ist auf die Kontrolle des Nüchternblutzucker-Spiegels ausgerichtet (226). Die Nüchternglukose wird durch die Regulierung der hepatischen Glukoseproduktion mit variabler Freisetzung von Insulin in die Pfortader und mit der Modulation der Insulinwirkung in der Leber durch Glukagon und freie Fettsäuren kontrolliert. Bei T2DM ist die basale Insulinsekretion gestört und die Blutspiegel von freien-Fettsäuren und Nüchtern-Glukagon sind erhöht (227). Eine Injektion von langwirksamem Insulin hemmt folglich die Glukoseproduktion der Leber direkt und indirekt über die verminderte Freisetzung freier-Fettsäuren aus dem Fettgewebe (228). Die bei T2DM eingesetzten Antidiabetika erlauben eine effektive Kontrolle des Nüchternblutzucker-Spiegels, jedoch haben Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidin-Präparate und Basalinsuline (NPH-Insuline, Insulin Glargin, Detemir) nur geringen Einfluss auf den postprandialen Blutzuckerspiegel (229).

Unter den verschiedenen Insulinpräparaten unterscheidet man zwischen schnell-wirksamen Insulin-Analoga wie z.B. Insulin lispro, Insulin, aspart und Insulin glulisin. Ihre Wirkung tritt nach ca. 5 bis 15 Minuten ein, mit einer Wirkdauer von 4 Stunden, wobei sie ihre stärkste Aktivität nach ca. 1 Stunde erreichen. Im Vergleich dazu wirkt humanes Insulin nur halb so schnell, mit einem Wirkungseintritt nach ca. 30 Minuten, einer Wirkdauer von 6 bis 8 Stunden und einem Wirkungsmaximum nach 2 bis 4 Stunden. Hinsichtlich der intravenösen oder intramuskulären Verabreichung bieten die kurzwirksamen Analoga keinen erkennbaren Vorteil gegenüber regulärem Insulin. Die Insulinformulierung des Neutralen Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin ist die einzige intermediär wirksame Insulin-Formulierung auf dem Markt. Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkungsmaximum sind im Vergleich zu humanem Insulin etwa doppelt so hoch. Der Wirkungseintritt liegt bei 1 bis 2 Stunden, das Wirkungsmaximum bei 4 bis 8 Stunden und die Wirkdauer ca. 12 bis 16 Stunden (59). Bei Betrachtung der langwirksamen Insulin-Analoga ist ein besonderes Augenmerk auf das Insulin-Glargin zu legen. Es besitzt einen sauren pH-Wert, wodurch bei Injektion in das Gewebe es zu einer Neutralisation und Ausbildung von Insulin-Glargin-Mikrokristallen kommt. Durch

das Ausfällen von Mikrokristallen entsteht bei einer Anwendung über zumindest zwei Tage ein steady-state mit einer konstanten Wirkdauer über 24 Stunden. Insulin Determir, ein weiteres langwirksames Insulin-Analogon, bleibt aufgrund seiner Fettsäurekette in der zu verabreichenden Ampulle als auch im Gewebe stets löslich und besitzt eine Wirkdauer von etwa 24 Stunden. Mischinsulin Präparate bieten mehr Komfort, Effizienz und Genauigkeit der Dosis als von den Patientinnen und Patienten selbst angewendete Präparate. Typische Mischverhältnisse sind z.B. 70/30 und 50/50 NPH- und Normalinsulin, ein 75/25 oder 50/50 Mischverhältnis von Insulin lispro in einer wie das NPH-Insulin ähnlichen Formulierung und eine 70/30 Mischung von Insulin aspart mit einem NPH-Insulin. Verschiedene neuartige Basalinsulinformulierungen und Analoga befinden sich aktuell in Entwicklung. Eine konzentrierte Formulierung des Insulin Glargin (z.B. Toujeo), das Insulin Degludec und neue Formulierungen des Insulin lispro sorgen für eine längere Wirkdauer und weniger pharmakodynamische Schwankungen. Diese neuen Präparate versprechen ein niedrigeres Hypoglykämie Risiko, geringere Gewichtszunahme und eine bessere Kontrolle des Blutzuckerprofils bei Diabetes-mellitus (4,226).

Der Start der Basisinsulintherapie ist ein einfaches Prinzip. Die orale Therapie wird durch ein Basis-Insulin-Präparat in einer Dosis von 10 IE oder 0,1-0,2 IE/kg Körpergewicht ergänzt. Die Tagesdosis wird folglich auf der Grundlage des Nüchternblutzuckerspiegels angepasst, um ein individuell bestimmtes Nüchternblutzucker-Ziel zu erreichen, indem die Dosis in Schritten von 10-15 % oder 2 bis 4 IE ein oder zweimal pro Woche erhöht wird. Die Insulinbehandlung des T2DM erfordert eine Normalisierung des Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerspiegels (230). Ziel der Basisinsulintherapie ist es, die hepatische Glukoseproduktion einzuschränken und hyperglykämische Phasen in der Nacht oder zwischen den Mahlzeiten zu begrenzen. In klinische Studien konnte gezeigt werden, dass lang-wirksame Analoga (100 IE Insulin Glargin oder Determir) ein geringeres Hypoglykämie-Risiko aufweisen als Verzögerungsinsuline (NPH-Insulin) (231). Eine mangelnde Fähigkeit, eine adäquate Blutzuckerkontrolle (HbA1c) während der Behandlung mit Basalinsulin zu erreichen, ist neben der Möglichkeit der Behandlung mit Insulinmischungen ein Signal für die Verabreichung eines schnell wirkenden Analogons vor der größten Mahlzeit. D.h. die Verwendung des Basis-Bolus-Prinzips (230). Üblicherweise wird ein Analogon (z.B. Insulin Lispro, Insulin Aspart) in

einer Dosis von 4 IE, 0,1 IE/kg oder 10 % der Basalinsulindosis verabreicht. Im Durchschnitt wird nach der Zugabe einer Einzeldosis vor einer Mahlzeit eine Reduktion des HbA1c um 0,3-0,5 % beobachtet. Mit Fortschreiten der Diabetes-Erkrankung stellt sich die Kontrolle der postprandialen Hyperglykämie als eine Herausforderung dar. Eine weitere Intensivierung der Therapie ist notwendig um weitere Jahrzehnte eines aktiven Lebens zu gewährleisten. Das trifft insbesondere auf junge Patientinnen und Patienten aufgrund der raschen Verschlechterung der Stoffwechsellage zu (70). Gleichzeitig erhöht die Intensivierung der Insulintherapie das Risiko einer Gewichtszunahme und der Entstehung von Hypoglykämien. Folglich verbessert sich der Krankheitszustand und die glykämische Kontrolle durch eine weitere Erhöhung der Insulindosis nicht. Darüber hinaus wurde in Studien die Ergebnisse einer forcierten Insulintherapie untersucht und zeigte, dass das Basis-Bolus-Prinzip im Verhältnis zu einer Basistherapie oder einem einfachen Insulinschema eine geringe Verbesserung der HbA1c-Werte bewirkt (232,233).

6.10. Inkretin-basierte Therapie

Der Inkretin-Effekt beschreibt die Beobachtung einer metabolischen Reaktion, bei der oral-zugeführte Glukose einen stärkeren stimulierenden Effekt besitzt als eine intravenöse Glukosezufuhr bei gleicher zirkulierender Glukosekonzentration. Der Inkretin-Effekt hat zu Spekulationen geführt, dass vom gastrointestinal-produzierte Faktoren die postprandiale Insulinausschüttung verstärken könnten (197). Beim Menschen scheint dieser Effekt primär durch GLP-1 und GIP mediiert zu werden (59). Die erstmalige Klonierung der komplementären DNA (cDNA) mittels Reverse Transkriptase und die Entdeckung des Proglukagons in den 1980er Jahren zeigten die Sequenzen der eng verbunden Glukagon-like peptides (GLP), GLP-1 und GLP2. GLP-1 als auch GLP-2 werden kontinuierlich von neuroendokrinen L-Zellen des Darms (Dünndarm und Dickdarm) sezerniert. Sie werden sowohl nüchtern als auch während der Zufuhr einer Mahlzeit interprandial sekretiert und ihr Spiegel steigt innerhalb von Minuten nach Nahrungsaufnahme rasch an. GLP-1 besitzt eine inkretin-ähnliche Aktivität indem es die glukoseabhängige Insulinsekretion bei Gesunden als auch bei diabetes-Erkrankten steigert. Neue Forschungen zeigten, dass GLP-die Glukagonsekretion, die Nahrungsaufnahme und die Magenentleerung hemmt (234). GLP-1 scheint auch eine zentrale

Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme zu spielen, indem es das Sättigungsgefühl verstärkt und den Appetit reduziert. Folglich resultierten eine verminderte Nahrungsaufnahme und gesteigerte Gewichtsabnahme. Darüber hinaus übt GLP-1 verschiedene Effekte auf den Gastrointestinaltrakt aus, indem es die Magenentleerrate und die Dünndarmperistaltik verlangsamt. Außerdem steigern die Inkretine die Glukosesensitivität in den β -Zellen des Pankreas, fördern deren Proliferation und hemmen den programmierten Zelltod (235). Zirkulierendes GLP-1 besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit von weniger als 2 Minuten und wird schnell inaktiviert. Hauptsächlich erfolgt die Inaktivierung durch das proteolytische Enzym DPP-4 und in geringere Form durch Amino und Endopeptidasen. Es existieren zwei Klassen von Inkretin-basierten Therapien für das Management des T2DM: GLP-1 R-Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (197).

6.11. DPP-IV-Inhibitoren

Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) ist ein multifunktionales Protein, das u.a. seine biologische Aktivität im menschlichen Körper durch Regulierung der intrazellulären Signaltransduktion, Interaktion mit der extrazellulären Matrix und Regulation der Zellmigration und Proliferation der T-Zellen ausübt (236). Das Interesse am therapeutischen Potenzial der Hemmung von DPP4 zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie T2DM beruht auf den Beobachtungen, dass GLP-1 ein potenter glukoseabhängiger Stimulator der Insulinsekretion ist. Jedoch besitzt GLP-1 eine sehr kurze zirkulierende Halbwertszeit und benötigt kontinuierliche Infusionen, um den Blutzucker in engen Grenzen konstant zu halten (237). In der therapeutischen Anwendung führte die subkutane oder intravenöse Anwendung von nativem GLP-1 bei gesunden Probanden und bei Patientinnen und Patienten mit T2DM zu einem raschen Abbau des intakten GLP-1 und zur Akkumulation des von DPP4 erzeugten Metaboliten GLP-1-Amid. Diese Forschungsergebnisse unterstrichen die entscheidende Rolle des DPP4 als Schlüsselfaktor für die enzymatische Spaltung und Inaktivierung des GLP-1 (59,236,237).

DPP-4-Inhibitoren sind oral verfügbare Medikamente mit niedrigem Molekulargewicht, die schnell und spezifisch die DPP-4-Aktivität hemmen. Durch die reversible Hemmung des DDP-4 erhöhen DPP-4 Inhibitoren die aktiven GLP-1 und GIP-Spiegel um

das zwei bis Dreifache nach einer Mahlzeit (236,238). Alle zugelassenen DPP-4-Inhibitoren scheinen eine ähnliche antihyperglykämische Wirksamkeit zu zeigen, die zu einer moderaten Senkung des HbA1c-Spiegels um 0,5-0,8 % führt (238). Ein Großer Vorteil der DPP-4 Inhibitoren ist ihre variable Kombination mit klassischen Antidiabetika. Bisherig publizierte Meta-Analysen zeigten eine große Variabilität zwischen den einzelnen DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich der Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und der Kombination mit anderen Antidiabetika (239,240). Diese Unterschiede müssen klinisch bei Patientinnen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung und bei Patientinnen die eine Kombination mehrere Antidiabetika erhalten bedacht werden (236,238). Die DPP-4 Inhibitoren sind bemerkenswert gut verträglich und zeigen im Vergleich zu Placebo ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Insbesondere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen treten unter einer DPP-4 Inhibitoren Therapie nicht auf. Man vermutet, dass aufgrund der geringeren Zunahme der GLP-1 Aktivität als bei GLP-1-Rezeptor-Agonisten es bei der Behandlung mit DPP-4 Inhibitoren zu keinem Gewichtsverlust kommt.

Nach der Markteinführung wurde von mehreren Fällen von Pankreatitis im Rahmen einer DPP-4- Therapie berichtet und sind deshalb bei Patientinnen und Patienten mit Pankreatitis-Vorgeschichte kontraindiziert. Obwohl die derzeit vermarkteten DPP-4 Inhibitoren als hochselektiv gelten, ist eine kontinuierliche Überwachung von potenziellen Nebenwirkungen unerlässlich (241). Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils zeigten Studien ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Krankenhausaufenthalte mit Saxagliptin und Alogliptin (242). Des Weiteren konnten seltene Nebenwirkungen wie das vermehrte Auftreten des bullösen Pemphigoid und Hyperlipasämien beobachtet werden (4). Ein Vorteil dieser Wirkstoffe ist, dass keine Titration bzw. schrittweise Adaptierung der Dosis notwendig sind. Linagliptin ist nur in einer Tablettengröße erhältlich, für die anderen Wirkstoffe, die teilweise renal eliminiert werden, sind ebenfalls Standarddosierung erhältlich, mit Ausnahme von chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 oder höher; hier sollte die Dosis reduziert werden (59,241). Die vier DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin, Linagliptin und Alogliptin sind in den Vereinigten Staaten und der europäischen Union verfügbar (59).

In der klinischen Anwendung finden sich vor allem die drei Wirkstoffe Sitagliptin (Januvia, Xelevia), Saxagliptin (Onglyza) und Vildagliptin (Galvus) wieder. Sitagliptin wird einmal täglich 100 mg/ per oral eingenommen und Saxagliptin einmal täglich in Form von 5 mg/ per oral eingenommen (4).

6.12. GLP-1 Rezeptor-Agonisten

Eine Reihe von positiven Effekten wurden bei der intravenösen Verabreichung von GLP-Amiden der allerwichtigsten biologisch aktiven Form von GLP-1 beobachtet. Allerdings scheint das native GLP-1 Peptid für eine Langzeitbehandlung des T2DM aufgrund seiner geringen Stabilität und Halbwertszeit von nur 2-3 Minuten durch die Inaktivierung durch das Enzym DPP-4 für den klinische Alltag problematisch zu sein (197,243). Diese Tatsache macht eine kontinuierliche Verabreichung des Peptids für eine anhaltende Wirkung erforderlich. Ein alternativer Ansatz zur konstanten Verabreichung von GLP-Amiden ist die Inhibition des Abbaus durch das Enzym DPP-4 und führt zu einer Steigerung der Plasmakonzentration. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von GLP-1 Rezeptor-Agonisten entwickelt, die entweder als kurzwirksame oder als langwirksame Wirkstoffe klassifiziert werden können (243,244). Die kurzwirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonisten zeigen ausgeprägte Schwankungen der Plasmaspiegel, während bei der Behandlung mit langwirksamen Substanzen es zu einer konsistenten Aktivierung des GLP-1 Rezeptors kommt. Diese pharmakologischen Unterschiede zwischen kurzwirksamen und langwirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonisten haben grundlegende Auswirkung hinsichtlich Verträglichkeit, Wirkungsweise und Wirkungsgrad der Substanzen (59,244,245). Weiters bieten lang- und ultralang-wirksame GLP-1 Agonisten einen nephroprotektiven Schutz und ein verringertes kardiovaskuläres Risiko (4). Eine Methode um die in-vivo Halbwertszeit des GLP-1 zu verlängern ist es, die Resistenz und den Abbau durch das Enzym DPP-4 zu hemmen. Durch den Austausch von Aminosäuren an der zweiten und dritten N-terminalen Position des Peptids wird die Spaltung reduziert. Die GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatid und Lixisenatid stellen Beispiele dar, bei denen diese Veränderung genutzt wurde. Nichtsdestotrotz erfolgt die Ausscheidung der Substanzen renal, wodurch die alleinige Hemmung des DPP-4 die Halbwertszeit von GLP-1 nur in geringerem Umfang verlängert werden kann. Eine weitere Möglichkeit zur Verlängerung der Wirkung basiert auf der Bindung des Hormons an Albumin, wodurch auch die renale Filtration vermindert wird. Diese Form der nicht-kovalenten Bindung wird beispielsweise beim lang wirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonist Liraglutid eingesetzt. Die Bindung an Albumin kann auch in kovalenter Form induziert werden, indem GLP-1 mit Albumin fusioniert wird. Dieser Ansatz

wird bei der Produktion des langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Albiglutid angewandt. Bei der Produktion des langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Dulaglutid wurde die Konjugation mit dem Fc-Fragment von IgG erprobt. Es zeigte sich eine pharmakokinetische Verbesserung der Wirkdauer (243,246). Die verschiedenen chemischen Eigenschaften der einzelnen GLP-1 Rezeptor-Agonisten erklärt die individuellen pharmakokinetischen Merkmale der Substanzen, die für die Behandlung des T2DM zur Verfügung stehen. Generell lassen sich die GLP-1-Rezeptor-Agonisten in kurzwirksame und langwirksame Substanzen unterteilen. Deren Eigenschaften und Wirkungsweise werden in den folgenden Zeilen genauer beschrieben.

6.12.1. Kurzwirksame GLP-1-Rezeptor-Agonisten:

Die Resistenz gegenüber der Spaltung bzw. dem Abbau durch DPP-4 verleiht kurzwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid und Lixisenatid eine Plasmahalbwertszeit von ca. 2-4 Stunden (247,248). Folglich aktivieren sie den GLP-1 Rezeptor nur für ca. 6 Stunden nach subkutaner Injektion. Deshalb müssen Exenatid zweimal täglich (vor dem Frühstück und Abendessen) und Lixisenatid einmal täglich (vor dem Frühstück) eingenommen werden. In weiterer Folge bedeutet, dass nur eine geringgradige Wirksamkeit auf den Nüchternblutzucker Spiegel, da die Medikamentenspiegel postprandial abfallen (59). Obwohl die beiden kurzwirksamen Substanzen die Insulinsekretion im nüchternen Zustand unter experimentellen Bedingungen stimulieren, scheint ihre postprandiale Wirkung nicht durch eine gesteigerte Insulinsekretion bedingt zu sein. Die tatsächliche Wirkung auf den postprandialen Blutzuckerspiegel von Exenatid und Lixisenatid scheint in erster Linie durch eine verringerte Magenentleerung bedingt zu sein. Auf eine verzögerte Magenentleerung folgt ein verlangsamer Eintritt der Glukose in das Duodenum (Zwölffingerdarm) und anschließend in den Blutkreislauf (249,250). Diese Verlangsamung ist für den Hintergrund bei der Behandlung mit diesen Substanzen von großer Bedeutung. Die postprandiale Glukoseerhöhung ist direkt von der Geschwindigkeit der Glukosezufuhr in den Zwölffingerdarm und nicht durch die Gesamtmenge der zugeführten Glukose determiniert (247,250).

Im klinischen Alltag wird von der Gruppe der kurzwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten primär Exenatid angewandt. Exendin 4 wurde im Gift des Gila-Mosters (Heloderma

sus pectum) entdeckt. Das Reptilienprotein besitzt zu 50 % die gleiche Aminosäuresequenz wie das menschliche GLP-1 und ist gegenüber dem DPP-4 mediierten Abbau resistent (243,247). In der therapeutischen Anwendung kommt Exenatid als Byetta und Bydureon. Die initiale Dosis liegt bei 2 x 5 µg/d s.c. und kann im weiteren Verlauf nach vier Wochen auf 2 x 10 µg/d s.c. gesteigert werden (4). Bei einer Dosis von 10 µg pro Tag kann Exenatid die HbA1c-Konzentration um 0,8-1,5 % senken (251). Insbesondere senkt Exenatid den postprandialen Glukosespiegel nach dem Frühstück und Abendessen in einem wesentlich größeren Ausmaß als nach dem Mittagessen. Die Halbwertszeit ist zu kurz, als dass eine Injektion vor dem Frühstück auch die Glukosefluktuation zum Mittagessen beeinflussen könnte. Bei Patientinnen und Patienten mit T2DM ist die durch Exenatid induzierte Senkung des Nüchternblutzucker-Spiegels der der Retard Formulierung Exenatid-LAR (Bydureon) und der langwirksamen Rezeptor Agonisten wie Liraglutid unterlegen (252). Der durchschnittliche Gewichtsverlust unter einer Exentaid-Therapie variiert von 2-3 kg. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Exenatid sind Übelkeit und Erbrechen. Sie treten bei weniger als 10% der Patientinnen auf (243).

6.12.2. Lang-wirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Im Unterschied zu den kurzwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten ist der Plasmaspiegel der langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Albiglutid, Exenatid-LAR, Dulaglutid und Liraglutid während der Zeiträume zwischen den empfohlenen Injektionsintervallen kontinuierlich erhöht. Sie bieten eine besser Blutzuckerkontrolle als die kurzwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten, da die Patientinnen nach Injektion einen höheren Insulinspiegel auch im nüchtern-Zustand aufweisen (243,247). Die langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten führen zu einer stärkeren Senkung des HbA1c-Spiegels. Ihre stärkere Wirkung resultiert in einer stärkeren Senkung des Blutzuckerspiegels während der Nacht und in den frühen Morgenstunden (234). Die Pharmakodynamik der lang-wirksamen Substanzen unterscheidet sich grundlegend von den kurzwirksamen Wirkstoffen. Sie zeigen bei langfristiger Verabreichung keinen wesentlichen Effekt auf die Magenmotilität (234,244). Die fehlende Wirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung ist wahrscheinlich auf eine Toleranzentwicklung bzw. Tachyphylaxie zurückzuführen. Das heißt, dass die Wirkung dieser Substanzen auf die Magenentleerung aufgrund ihrer kontinuierlichen Aktivierung des GLP-Rezeptors mit

der Zeit abnimmt (244). Lange wurde angenommen, dass die appetitzügelnde Wirkung von GLP-1 sekundär auf seine Rolle bei der Verzögerung der Magenentleerung zurückzuführen ist. Jedoch beobachtet man eine vergleichbare Verringerung des Körpergewichts bei Patientinnen die mit langwirksamen Substanzen behandelt werden (243). Daher vermutet man, dass dieser Effekt der langwirksamen Substanzen hauptsächlich durch seine zentralen Wirkungen auf die Rezeptoren des Hypothalamus und anderen Bereichen des ZNS zurückzuführen sind (253). In der klinischen Anwendung der lang-wirksamen Substanzen spielen vor allem Exenatid-LAR, Dulaglutid, Liraglutid und Semaglutid eine Rolle (4).

Dulaglutid ist ein an IgG gebundenes GLP-1-Peptid, dass aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit von ungefähr 90 Minuten im Vergleich zu nativem GLP-1 eine verlängerte Aktivität aufweist (243). Aufgrund dieser Tatsachen erfolgt die klinische Anwendung einmal wöchentlich (Trulicity) in Form von 0,75-1,5 mg s.c. (4). Eine Dosis von 0,05-8,0 mg pro Woche führt zu einer Senkung des HbA1c-Wertes um 0,2-1,2 % nach 5 Wochen Behandlung (254). Eine Signifikante Senkung des Körpergewichts mit 2,0-2,5 kg wurde nur Patientinnen beobachtet mit den zwei höchsten Dosismöglichkeiten von 5 mg und 8 mg s.c. pro Woche (243). In einer 16-wöchigen Placebo kontrollierten Studie, wurden Patientinnen und Patienten mit T2DM, die übergewichtig waren und auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika nicht ansprechen eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder Dulaglutid in einer Dosis von 1 mg/Woche während der ersten 4 Wochen und 2 mg einmal pro Woche während der folgenden 12 Wochen oder ein Placebo. Die Ergebnisse, dass Patientinnen mit einer Dulaglutid Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe eine um 1,35 % höhere HbA1c Senkung und eine um 2,43 kg höhere Gewichtsreduktion aufwiesen (255).

Die langwirksame Formulierung Exentaid-LAR wurde entwickelt um den Plasmaspiegel bei einmal wöchentlicher Anwendung konstant zu halten. Exenatid-LAR besteht aus einer Polymermatrix, in deren Zentrum das Peptid Exenatid gebunden ist. Exenatid-LAR ist mit dem Handelsnamen Bydureon erhältlich (4). Bei einer einmal wöchentlichen Injektion wird Exentaid langsam freigesetzt und erreicht nach ca. 6-8 Wochen die notwendige Plasmakonzentration (256). Bei Patientinnen liegen die mittleren HbA1c-Senkungen unter Exenatid-LAR zwischen 1,3 % und 1,9 % (243,256). In einer

Vergleichsstudie von Exenatid mit Exenatid-LAR war die Gesamte HbA1c-Senkung durch Exenatid-LAR signifikant größer als bei zweimal täglicher Verabreichung von Exenatid. Dieser Unterschied resultierte vor allem daher, dass durch die Verabreichung von langwirksamen Substanzen der Effekt auf den Nüchternblutzucker stärker war (252). In einer weiteren direkten Vergleichsstudie von GLP-1 Rezeptor-Agonisten bei Patientinnen mit T2DM zeigte sich die HbA1c-Senkung mit 2 mg pro Woche Exenatid-LAR geringer als bei Patientinnen die täglich 1,8 mg Liraglutid erhielten (243,257).

Liraglutid (Victoza) war der zweite GLP-1-Rezeptor-Agonist der für die Behandlung des T2DM von der amerikanischen FDA im Jahre 2010 zugelassen wurde. Liraglutid hat ca. 97 % strukturelle Übereinkunft mit dem humanen GLP-Hormon (258). Es unterscheidet sich durch eine Aminosäuren Substitution, die in einer nicht-kovalente Bindung an das Plasmaalbumin resultiert (243,259). Folglich werden rund 99 % der Liraglutid-Moleküle an Plasmaalbumin gebunden und es resultiert eine Halbwertszeit pro Molekül von 11-13 Stunden. Die verlängerte Halbwertszeit führt bei einmal täglicher subkutaner Injektion zu einem konstanten Plasmaspiegel des Wirkstoffs (246). Die therapeutische Standarddosierung von Liraglutid beträgt 1,2 mg einmal täglich. Eine Dosisanpassung auf 1,8 mg täglich wird empfohlen, wenn die Patientinnen unzureichend auf das Medikament ansprechen. Bei klinischen Untersuchungen konnte mit der Behandlung durch Liraglutid bei Patientinnen und Patienten der HbA1c-Wert um 1,1 bis 1,8 % gesenkt werden. Diese deutlichen Unterschiede in der HbA1c-Wert Senkung sind von der Höhe der individuellen Dosis abhängig (4,243,259). Liraglutid wirkt sich wie anderen GLP-1 Rezeptor-Agonisten positiv auf den Insulinspiegel aus und verbesserte die Funktion der Beta-Zellen. Die beschriebene Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Magenentleerung scheint Liraglutid nicht zu besitzen (243,259). Der unter einer Liraglutid-Behandlung beobachtete Gewichtsverlust variiert in den verschiedenen Studien zwischen 2 kg und 3 kg (260). Placebo-kontrollierte Studien mit Personen die an Adipositas ohne T2DM leiden zeigten eine mittlere Gewichtsreduktion um bis zu 4,4 kg bei einer Dosis von 3 mg pro Tag (261).

Der beobachtete Effekt auf die Gewichtsreduktion und die Senkung des Blutzuckerspiegels scheint von der individuellen Dosis abzuhängen. Die Reduktion des Körper-

gewichts bei Patientinnen, die zweimal täglich 10 µg Exenatid erhielten war vergleichbar mit der Wirkung von einmal täglich 1,8 mg Liraglutid ($3,24 \pm 0,33$ kg versus $2,87 \pm 0,33$ kg; $P = 0,22$) (262). Liraglutid senkt den systolischen Blutdruck in den bisherigen Studien um rund 2,7 mmHg, aber es wurde auch über einen Anstieg der Herzfrequenz um 2-7 Schläge pro Minute berichtet. Ob die potenziell schädlichen Auswirkungen dieses Herzfrequenzanstiegs den kardiovaskulären Nutzen der Blutdrucksenkung überwiegen, kann noch nicht mit Sicherheit beantwortet und beurteilt werden (243,259,263). Wie bei allen anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wird während der Behandlung mit Liraglutid am häufigsten von gastrointestinalen Beschwerden berichtet. Die Inzidenz von Übelkeit liegt bei 30-40 %, wobei die Symptome typischerweise nach einem Behandlungszyklus von 4-8 Wochen abklingen. Erbrechen wurde von 5-10 % der Behandelten berichtet (260,262-264). Aufgrund der hohen strukturellen und molekularen Identität von Liraglutid und nativem GLP-1 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die während einer Behandlung Antikörper gegen Liraglutid entwickeln mit ca. 3-10 % gering, wobei eine Antikörperbildung meist zu keiner Beeinträchtigung der antihyperglykämischen Wirksamkeit führt (243,259).

Die erfolgreichen Studienergebnisse der beiden GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatid und Liraglutid führte in den letzten Jahren zu einer intensivierten Forschung an der GLP-1 basierten Therapie. Aufgrund der Tatsache, dass tägliche Injektionen für einige Patientinnen und Patienten eine Barriere hinsichtlich Compliance und Wirksamkeit darstellen, lag der Fokus auf der Vereinfachung der Anwendung, idealerweise mit einem wirksamen GLP-1-Analagon, das nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss (257,258). Semaglutid ist ein ultralang-wirksamer, modifizierter humaner GLP-1-Rezeptor-Agonist, dessen Antrag auf Zulassung als neues Medikament für den T2DM und Adipositas in den USA und Europa im Dezember 2016 eingereicht wurde. Eine Aminoternale Sequenzveränderung ermöglicht eine Resistenz gegenüber dem metabolischen Abbau und verstärkte Bindung an Albumin, wodurch die Halbwertszeit des Medikaments deutlich verlängert wird. Semaglutid hat eine ca. dreifach höhere Affinität für Albumin als Liraglutid und hat im menschlichen Organismus eine sehr lange Halbwertszeit von ca. 165 Stunden. Diese verlängerte Halbwertszeit ermöglicht eine komfortable, einmal wöchentliche subkutane Injektion (258). In der klinischen Anwendung ist es als Ozempic erhältlich und wird einmal wöchentlich mit langsam steigender Dosis von 0,25 mg (für vier Wochen), eine langsame Steigerung auf 0,5 mg

(für 12 Wochen) und danach eine Erhaltungsdosis von 1 mg pro Wochen eingeschlichen (4). Eine einmal wöchentliche Tablettenform von Semaglutid wurde ebenfalls entwickelt, aber in höherer Form als injizierbares Semaglutid (ca.3-15 mg oral). Durch eine veränderte Formulierung wird es besonders gut absorbiert. Die orale Darreichungsform von Semaglutid (Rybelsus) ist seit 2019 für den amerikanischen Markt zugelassen (265). Der Hauptvorteil dieser Semaglutid-Formulierung ist der orale Verabreichungsweg, der sie zu einer Option für Patientinnen und Patienten macht, die gegenüber einer subkutanen Injektion Vorbehalte pflegen. Die orale Verabreichung zeigt zudem eine glücksend gewichtssenkende Wirkung wie in der PIONEER-4-Studie gezeigt wurde. Hier wurde die zusätzliche Gabe von Semaglutid oder subkutanes Liraglutid zur Basistherapie mit Metformin oder einem Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2-Hemmer) bei Patientinnen und Patienten mit T2DM bei einem HbA1c-Ausgangswert von 7,0-9,5 % verglichen. Nach 26 Wochen Therapie zeigte orales Semaglutid eine mittlere HbA1c-Senkung von 1,2 %, im Vergleich zu 1,1 % bei Liraglutid (258,265).

6.13. Vorteile der GLP-1-Agonistentherapie

6.13.1. Kardiovaskuläre Protektion

Hinsichtlich kardiovaskulärer Protektion in der Therapie mit GLP-1-Rezeptagonisten zeigten die zwei Studien LEADER (266) und SUSTAIN-6 (267) die vielversprechendsten Ergebnisse. Sie erbrachten den Nachweis, dass kardiovaskuläre Ereignisse in der Therapie des T2DM in hohem Ausmaß reduziert werden können (219).

In der LEADER-Studie wurden 9340 Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit T2DM von denen mehr als zwei Drittel bereits ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis hatten mit Liraglutid 1,2 mg pro Tag randomisiert. Anschließend erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 1,8 mg pro Tag. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren war die MACE ("major adverse cardiac event"), dazu gehören Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt um 13 % reduziert ($P=0,01$) (266). In der SUSTAIN-6-Studie (267) wurden 3297 Hochrisiko-T2DM- Patientinnen und Patienten für einen Median von 2,1 Jahre zu einer Semaglutid-Gruppe (0,5 oder 1,0 mg einmal wöchentlich) und einer Placebo Gruppe randomisiert. Semaglutid reduzierte

die MACE um 26 % ($P < 0,001$). Zusammenfassend zeigen die zwei großen prospektiven, doppelblinden und Placebo kontrollierte Studien, dass zwei verschiedene GLP-1-Rezeptor-Agonisten kardiovaskuläre Ereignisse bei T2DM Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren können (219).

Zusammenfassend untermauern zwei große prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten kardiovaskuläre Ereignisse bei T2DM Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren können. Im Vergleich zu den SGLT-2-Inhibitoren mit der wichtigen EMPA REG OUTCOME-Studie des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin (268), bei der der primäre Nutzen auf die kardiovaskuläre Mortalität gerichtet war und innerhalb von 3 Monaten beobachtet wurde, wurde der kardiovaskuläre Nutzen in beiden GLP-1 Rezeptor-Agonisten Studien erst nach einem Jahr beobachtet (219). Zusätzlich scheinen GLP-1-Rezeptor-Agonisten ein antiatherogenes und antiinflammatorisches Potenzial zu besitzen (269). Ein weiterer Vorteil ist die positive Beeinflussung einer Gewichtsabnahme der GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Man nimmt an, dass die GLP-1 vermittelte Reduktion der Nahrungsaufnahme und der Gewichtsverlust sowohl durch zentrale als auch periphere Signalwege vermittelt wird (270,271).

6.13.2. Gewichtsverlust und Wirkung auf den Metabolismus

Liraglutid ist ein GLP-1-Rezeptor-Agonist, der als Saxenda und Victoza vermarktet wird und 2010 zunächst von der FDA als Zusatzmedikation zu Bewegung und Ernährung in der Behandlung des T2DM zugelassen wurde. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass die Fähigkeit der GLP-1-Rezeptor-Agonisten wiederholt eine Gewichtsabnahme bewirken (272). Die erste große Studie zur Untersuchung von Liraglutid wurde bei Patientinnen und Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 30 und 40 kg/m² in acht europäischen Ländern durchgeführt. Im Rahmen der Studie erfolgte die Untersuchung der Wirkungen von vier verschiedenen Liraglutid-Dosierungen (1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 2,8mg; 3,0 mg), die einmal täglich subkutan injiziert wurden. Im Vergleich stand das Medikament Orlistat, von dem dreimal täglich 120 mg verabreicht wurden und ein Placebo zur Untersuchung. Allen Teilnehmern wurde zudem eine Lebensstil-Intervention mit einem Energiedefizit von 500 kcal pro Tag und

eine Steigerung der körperlichen Aktivität verordnet. Das Ergebnis zeigte eine deutliche Überlegenheit aller Liraglutid-Dosen im Vergleich zum Placebo ($P < 0,01$ für alle Dosen). Teilnehmer mit einer Dosierung von 2,4 mg und 3,0 mg Liraglutid zeigten einen signifikant größeren Gewichtsverlust im Vergleich zu Orlistat (6,3 kg und 7,2 kg vs. 4,1 kg, $p < 0,01$ für beide). Hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Liraglutid-Dosierungen 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg im Vergleich zum Placebo, Orlistat und Liraglutid 1,2 mg am höchsten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Liraglutid 3,0 mg waren Übelkeit und Erbrechen, die neun- bzw. sechsmal häufiger auftraten als unter Placebo. Übelkeit und Erbrechen traten primär in den ersten 4 Wochen der Studie auf (273).

Ein weiterer positiver Effekt scheint die Wirkung der GLP-1-Rezeptoragonisten auf die Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) zu sein. Sie ist eine häufige Erkrankung, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht und bei der die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind. Es erfolgte die Untersuchung der Wirkung des GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid bei Patientinnen und Patienten mit NASH. Für die Studie wurden 320 Patientinnen und Patienten mit NASH randomisiert und erhielten entweder Semaglutid in einer Dosis von 0,1 mg (80 Probanden), 0,2 mg (78 Probanden) oder 0,4 mg (82 Probanden) oder ein Placebo (80 Probanden). Das Resultat zeigte eine Reduktion der NASH um 59 % in der 0,4 mg Semaglutid und in der Placebo-Gruppe um 17 % ($P < 0,001$ für Semaglutid 0,4 mg vs. Placebo). Eine Verbesserung des Fibrose-Stadiums trat bei 43 % der Patientinnen und Patienten in der 0,4-mg-Gruppe und bei 33 % der Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe auf ($P = 0,48$). Außerdem verloren die Probanden in der Semaglutid-Gruppe (0,4mg) im Mittel 13 % ihres Körpergewichts. Das Auftreten von Übelkeit, Verstopfung und Erbrechen war in der 0,4-mg-Gruppe höher als in der Placebogruppe (Übelkeit, 42 % vs. 11 %; Verstopfung, 22 % vs. 12 %; und Erbrechen, 15 % vs. 2 %). Bösartige Neubildungen wurden bei 3 Patientinnen und Patienten berichtet, die Semaglutid erhielten (1 %), jedoch nicht bei der Placebo-Gruppe. Insgesamt wurden bei 15 % der Patienten in den Semaglutid-Gruppen und bei 8 % in der Placebo-Gruppe Neoplasien (gutartig, bösartig oder nicht spezifiziert) gemeldet; es wurde kein Muster des Auftretens in bestimmten Organen beobachtet (274).

6.14. Vorteile der SGLT-2-Inhibitoren

Im Jahr 2008 begann die vermehrte Forderung von der FDA an die Pharmaindustrie nach Durchführung und Selektion von kardiovaskulären Studien für alle neuen Medikamente, die für die Behandlung von T2DM vorhanden sind. Kürzlich veröffentlichte kardiovaskuläre Outcome-Studien hoben insbesondere den Vorteil der SGLT-2-Inhibitoren hervor (44).

In der EMPA-REG OUTCOME-Studie war eine randomisierte, Doppelblindstudie, die die Wirkung von Empagliflozin (SGLT-2-Inhibitor) gegenüber einem Placebo untersucht. Insgesamt 7020 Patientinnen und Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren wurden behandelt. Die Studienteilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 63 Jahren, 57 % hatten T2DM seit mehr als 10 Jahren und rund 99 % der Patientinnen und Patienten hatten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die Bilanz aus der EMPA-REG OUTCOME-Studie zeigen, dass Empagliflozin das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Es ergaben sich keinen signifikanten Unterschieden zwischen der Placebo-Gruppe und der Empagliflozin-Gruppe hinsichtlich der Raten von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen. In der Empagliflozin-Gruppe gab es signifikant niedrigere Raten von Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (3,7 % im Vergleich zu 5,9 % in der Placebo-Gruppe; 38 % relative Risikoreduktion, $P < 0,001$), hinsichtlich Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzinsuffizienz (2,7 % bzw. 4,1 %; 35 % relative Risikoreduktion) und Todesfällen aus jeglicher Ursache (5,7 % bzw. 8,3 %; 32 % relative Risikoreduktion). Die wesentlichste Nebenwirkung, die bei Patientinnen und Patienten die Empagliflozin erhielten, auftraten war eine erhöhte Rate genitaler Infektionen (268).

Zwei große Outcome-Studien mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin untersuchten getrennt die kardiovaskulären Auswirkungen der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und die Auswirkung einer Canagliflozin-Therapie auf kardioresnale Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie (275). Es erfolgte die Kombination der beiden Studien CANVAS und CANVAS-R (276). Insgesamt wurden 10.142 Teilnehmer mit T2DM zu einer Canagliflozin- und einem Placebo-Gruppe randomisiert und

über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,6 Jahren beobachtet. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 63 Jahren und bei 66 % lag bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vor. Die kombinierte Analyse beider Studien ergab, dass Canagliflozin signifikant vor Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Herz-Kreislauf-Tod schützt (Auftreten bei 26,9 vs. 31,5 Teilnehmern pro 1000 Patientenjahre; $P < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit; $P = 0,02$ für Überlegenheit) (275).

6.14.1. Effektive antidiabetische Therapien

Ein wachsender Erfahrungsschatz legt nahe, dass die Verwendung von Metformin als Initialtherapie in Kombination mit Diät, Bewegung und einem umfassenden Diabetes-Schulungsprogramm eine beeindruckende Senkung des Blutzuckerspiegels bei einem praktisch ohne wesentliche Hypoglykämie aufweist. (2,277). Metformin ist wirksam und sicher, ist kostengünstig und kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod reduzieren (278). Metformin ist erhältlich in Form der sofortigen Freisetzung für eine zweimal tägliche Dosierung oder in einer Form mit verlängerter Freisetzung, die einmal täglich verabreicht werden kann. Im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen hat Metformin als Ersttherapie positive Auswirkungen auf den HbA1c, Gewicht und hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen (278). Die initial auftretenden Nebenwirkungen wie Blähungen, Durchfall unter einer Metformin-Therapie können durch eine schrittweise Dosisanpassung gemildert werden. Die Ausscheidung erfolgt primär renal, wobei sehr hohe zirkulierende Spiegel mit einer Lactatazidose (primär bei Überdosierung und Nierenversagen) in Verbindung gebracht werden. Das Auftreten dieser schwerwiegenden Nebenwirkung ist sehr selten, wodurch Metformin auch bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate eingesetzt werden, kann (44). Bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Metformin sollte die Erstlinientherapie mit einem Medikament aus einer anderen Wirkstoffklasse erfolgen. Sollte eine Senkung des HbA1c-Wertes von über 1,5 % (12, mmol/mol) ausbleiben, sollte eine duale Kombinationstherapie gestartet werden, um den angestrebten HbA1c-Wert zu erreichen. Zusätzlich gibt es noch die Möglichkeit auf eine Retardformulierung (verzögerte Freisetzung) des Metformin zurückzugreifen (279).

6.14.2. Kombinationstherapien

Da T2DM meist einen chronisch progredienten Verlauf nimmt, ist die Aufrechterhaltung der glykämischen Ziele mit einer Monotherapie oft nur für einen Zeitraum von wenigen Jahren möglich (44). Deshalb sollte bei fehlendem Ansprechen und ausbleibendem Abfall des HbA1c bei einer gegebenen Monotherapie (primär Metformin) nach 3 Monaten ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt werden (2,277). Die aktuelle Empfehlung legt eine schrittweise Hinzunahme von Medikamenten zu Metformin nahe, um eine bessere Kontrolle des HbA1c-Werts zu ermöglichen. Dies erlaubt eine bessere Beurteilung der positiven und negativen Auswirkung neuer Medikamente und reduziert so das Patientenrisiko und die medizinischen Kosten (280). Es gibt jedoch Daten, die eine initiale Kombinationstherapie für ein schnelleres Erreichen der glykämischen Blutzuckerziele empfehlen (281,282). Eine sehr beliebte Form der Kombinationstherapie stellt die Kombination aus Metformin und einem DPP4-Inhibitor dar. Sie wird im Allgemeinen gut vertragen und ist nicht mit einer Gewichtszunahme oder Hypoglykämie assoziiert (44). Die kürzlich durchgeführte VERIFY-Studie zeigte, dass der Ansatz einer Kombinationstherapie von Metformin mit dem DPP-IV-Inhibitor Vildagliptin einer Monotherapie mit Metformin bzw. sequenziellen Zugabe von Medikamenten hinsichtlich einer Progredienz des HbA1c-Werts überlegen ist (283).

Es gibt sechs empfohlene Secondline Therapien die alternativ zu Metformin eingesetzt werden können. Zu diesen gehören Sulfonylharnstoffe, Glitazone, DPP4-Hemmer, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und basales Insulin. Jedes hat ihre Vor- und Nachteile (2). Inzwischen gibt es mehr als ein Dutzend Fixkombinationen aus den wichtigsten oralen Wirkstoffen, ebenso ist eine Kombination aus Basalinsulin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten in Entwicklung (2,44,277). Die Auswahl der Medikamente, die zusätzlich zu Metformin in das Therapieschema etabliert werden, richtet sich nach den klinischen Merkmalen und Präferenzen der Patientinnen und Patienten.

Als klinische Merkmale gelten insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Komorbiditäten, die das Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen begünstigen (284). Obwohl es zahlreiche Studie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit einer Metformin-Monotherapie gibt, gibt es wenig Evidenz über den Vorteil der Kombinationen untereinander. Eine vergleichende Meta-Analyse zeigt, dass jede neue Klasse von nicht-Insulin Wirkstoffen, die zur initialen Metformin Therapie hinzugefügt wird,

durchschnittlich den HbA1c-Wert um 0,7-1 % senkt (285). Für Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Vorerkrankung (z.B. Alter über 55 Jahre, KHK, Karotisstenose, Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz oder pAVK) oder einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, sind Medikamente die das Körpergewicht senken, wie z.B. GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2 -Inhibitoren, zu bevorzugen (44). Diese Medikamente führen zu signifikanten kardiovaskulären Verbesserungen, wobei eine Abnahme des Herz- und Skelettmuskelfetts zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit führt. Darüber hinaus kommt es bei einer Reduktion des Leberfetts zu einer verbesserten hepatischen Insulinsensitivität und einer Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion (286,287).

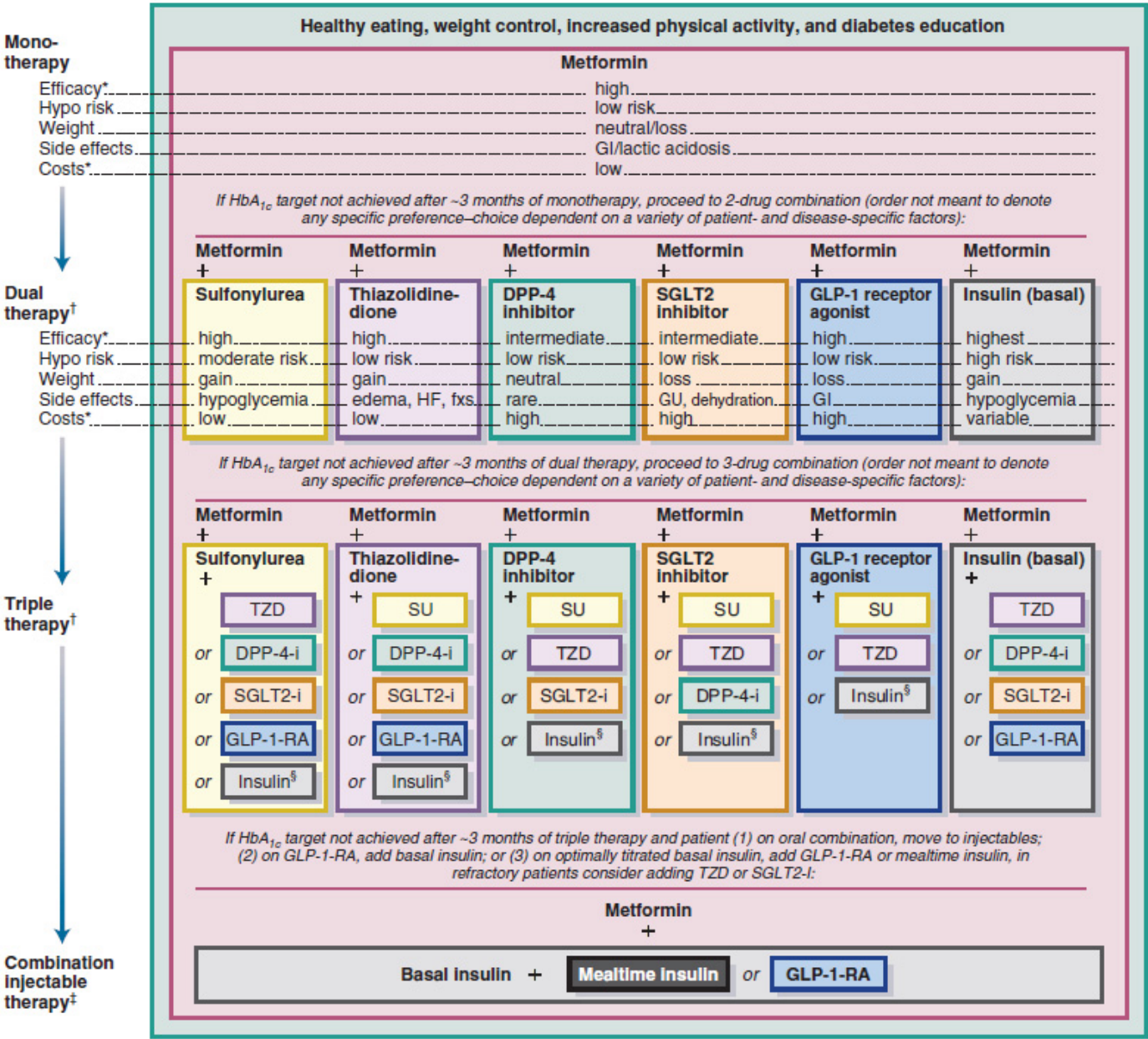


Abb. 2: Stufentherapie des T2DM (2).

Obwohl die meisten Patientinnen und Patienten eine orale antidiabetische Therapie bevorzugen, gelingt es in vielen Fällen nicht, bei längerer Diabeteserkrankung ohne injizierbare Medikamente, die angestrebten Blutzucker und HbA1c-Werte zu erreichen. Die Zugabe von Basalinsulin, entweder humanes NPH-Insulin oder ein langwirksames Insulin zur bestehenden oralen Therapie ist ein gut etablierter Ansatz, der sich bei vielen Patientinnen und Patienten als wirksam erweist. Während die meisten GLP-1-Rezeptor-Agonisten injizierbar sind, gibt es jetzt auch eine orale Formulierung von Semaglutid, die im internationalen Handel erhältlich ist (288). In Studien in denen die Zugabe eines injizierbaren GLP-1-Rezeptor-Agonisten mit Insulin bei Patientinnen und Patienten, die eine weitere Blutzuckersenkung benötigten verglichen wurde, zeigte die Wirksamkeit beider Behandlungen ähnliche Ergebnisse (289-291). Allerdings zeigten GLP-1-Rezeptor-Agonisten ein geringeres Hypoglykämie Risiko und positive Auswirkungen auf das Körpergewicht, mit jedoch größeren gastrointestinalen Nebenwirkungen (44,292).

7. Diskussion und Conclusio

Die Möglichkeit, dass T2DM selbst bei Risiko- als auch Hochrisikogruppen verhindert werden kann, wurde in einer Reihe von klinischen Studien erprobt und bewiesen (44). Eine Lebensstilveränderung scheint die Progression einer T2DM Erkrankung über einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren deutlich zu reduzieren und sich insbesondere auf einen verstärkten Gewichtsverlust auszuwirken. Generell ist es wichtig, dass sowohl die Patientin oder der Patient, als auch das medizinische Fachpersonal sich hinsichtlich der gesetzten Therapieziele einig sind. Deshalb sollten Vorurteile und Bedenken der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, wenn es um die Auswahl des Wirkstoffes geht (59).

Die heutigen Therapiemöglichkeiten sind für Betroffene deutlich einfacher und effektiver als die vorherrschende Situation in den 1990er Jahren. Ein besseres Verständnis der Barrieren, die für ein effektives Diabetesmanagement überwunden werden müssen, wäre für das Erreichen neuer Therapiestandards obligat. Die sich abzeichnende Epidemie von T2DM und Adipositas und die daraus resultierenden Todesfälle und Behinderungen drohen die Gesundheitssysteme weltweit zu überfordern. Ein frühzeitiges

Screening auf T2DM und IFG könnte die immensen Kosten für die öffentlichen Gesundheitssysteme deutlich reduzieren (293). Praktische, kosteneffiziente Public-Health-Ansätze zur Eindämmung dieser Flut werden dringend benötigt (294). Ob neue Blockbuster-Medikamente unter den über 180 neuen, potenziell antidiabetischen Wirkstoffen existieren, ist ungewiss (295). Durch die Etablierung der GLP-1-Rezeptoragonisten und der SGLT-2-Inhibitoren können neue Therapiestandards gesetzt werden. Obwohl die Prognose für Diabetiker noch nie so gut war wie heute, liegen die größten Herausforderungen in der aufwendigen und kostenintensiven Versorgung. (44,59).

8. Referenzen

- (1) Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001 Sep 27;345(13):971-980.
- (2) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jan;38(1):140-149.
- (3) Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern) (BÄK). Therapie des Typ-2-Diabetes Kurzfassung 1. Auflage Version 4. 2014.
- (4) Herold G. Innere Medizin. Köln, Deutschland.: Gerd Herold und Mitarbeiter; 2021.
- (5) Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Basics. June 11, 2020; Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>, 2020.
- (6) Wasserman DH. Four grams of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Jan;296(1):E11-21.
- (7) Berger M. Berger Diabetes Mellitus. 2nd ed. München-Jena, Deutschland: Urban & Fischer Verlag; 2000.
- (8) Sharabi K, Tavares CD, Rines AK, Puigserver P. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Mol Aspects Med* 2015 Dec; 46:21-33.
- (9) Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 1988 Dec;255(6 Pt 1):E769-74.
- (10) DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004 Jul;88(4):787-835, ix.
- (11) Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010 Feb;27(2):136-142.
- (12) Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 Feb 14;103(7):2334-2339.

- (13) Barnett JE, Holman GD, Chalkley RA, Munday KA. Evidence for two asymmetric conformational states in the human erythrocyte sugar-transport system. *Biochem J* 1975 Mar;145(3):417-429.
- (14) Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 2004 Feb;447(5):480-489.
- (15) Pao SS, Paulsen IT, Saier MH, Jr. Major facilitator superfamily. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998 Mar;62(1):1-34.
- (16) Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Apr;282(4):E974-6.
- (17) Pragallapati S, Manyam R. Glucose transporter 1 in health and disease. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019 Sep-Dec;23(3):443-449.
- (18) Yu S, Zhao T, Guo M, Fang H, Ma J, Ding A, et al. Hypoxic preconditioning up-regulates glucose transport activity and glucose transporter (GLUT1 and GLUT3) gene expression after acute anoxic exposure in the cultured rat hippocampal neurons and astrocytes. *Brain Res* 2008 May 23; 1211:22-29.
- (19) Gorga FR, Lienhard GE. Changes in the intrinsic fluorescence of the human erythrocyte monosaccharide transporter upon ligand binding. *Biochemistry* 1982 Apr 13;21(8):1905-1908.
- (20) KC S, Cárcamo JM, Golde DW. Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (Glut1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *FASEB J* 2005 Oct;19(12):1657-1667.
- (21) Carruthers A, DeZutter J, Ganguly A, Devaskar SU. Will the original glucose transporter isoform please stand up! *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Oct;297(4):E836-48.
- (22) Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9 Suppl 5:10-17.
- (23) Behrooz A, Ismail-Beigi F. Stimulation of Glucose Transport by Hypoxia: Signals and Mechanisms. *News Physiol Sci* 1999 Jun; 14:105-110.
- (24) Thorens B. Molecular and cellular physiology of GLUT-2, a high-K_m facilitated diffusion glucose transporter. *Int Rev Cytol* 1992; 137:209-238.

- (25) Thorens B, Weir GC, Leahy JL, Lodish HF, Bonner-Weir S. Reduced expression of the liver/beta-cell glucose transporter isoform in glucose-insensitive pancreatic beta cells of diabetic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 Sep;87(17):6492-6496.
- (26) De Vos A, Heimberg H, Quartier E, Huypens P, Bouwens L, Pipeleers D, et al. Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression. *J Clin Invest* 1995 Nov;96(5):2489-2495
- (27) Coppieters KT, Wiberg A, Amirian N, Kay TW, von Herrath MG. Persistent glucose transporter expression on pancreatic beta cells from longstanding type 1 diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Nov;27(8):746-754
- (28) Nagamatsu S, Kornhauser JM, Burant CF, Seino S, Mayo KE, Bell GI. Glucose transporter expression in brain. cDNA sequence of mouse GLUT3, the brain facilitative glucose transporter isoform, and identification of sites of expression by in situ hybridization. *J Biol Chem* 1992 Jan 5;267(1):467-472.
- (29) Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 Feb;298(2): E141-5.
- (30) Pantaleon M, Harvey MB, Pascoe WS, James DE, Kaye PL. Glucose transporter GLUT3: ontogeny, targeting, and role in the mouse blastocyst. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Apr 15;94(8):3795-3800.
- (31) Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab* 2007 Apr;5(4):237-252.
- (32) Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 Apr;3(4):267-277.
- (33) Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):248-257.
- (34) Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993 Oct 15;295 (Pt 2) (Pt 2):329-341.
- (35) Kandror KV, Pilch PF. Compartmentalization of protein traffic in insulin-sensitive cells. *Am J Physiol* 1996 Jul;271(1 Pt 1): E1-14.
- (36) Kohn AD, Barthel A, Kovacina KS, Boge A, Wallach B, Summers SA, et al. Construction and characterization of a conditionally active version of the serine/threonine kinase Akt. *J Biol Chem* 1998 May 8;273(19):11937-11943.

- (37) Kotani K, Ogawa W, Matsumoto M, Kitamura T, Sakaue H, Hino Y, et al. Requirement of atypical protein kinase clambda for insulin stimulation of glucose uptake but not for Akt activation in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1998 Dec;18(12):6971-6982.
- (38) Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004 Feb;447(5):510-518.
- (39) Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000 May;23(3):237-246.
- (40) Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009 May;53(5):875-883.
- (41) Diez-Sampedro A, Hirayama BA, Osswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, et al. A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Sep 30;100(20):11753-11758.
- (42) Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007 Jan;261(1):32-43.
- (43) Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 2015; 66:255-270.
- (44) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020 Jan;43(Suppl 1).
- (45) McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, Brigatti C, Liberati D, Lampasona V, et al. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016 Jun;65(6):1690-1698.
- (46) Hull CM, Peakman M, Tree TIM. Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? *Diabetologia* 2017 Oct;60(10):1839-1850.
- (47) Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Diabetesbericht 2017.
- (48) World Health Organization. Diabetes. 2020; Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Accessed June 8th 2020.
- (49) Asmelash D, Asmelash Y. The Burden of Undiagnosed Diabetes Mellitus in Adult African Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019 Apr 28; 2019:4134937.

- (50) Afroz A, Alramadan MJ, Hossain MN, Romero L, Alam K, Magliano DJ, et al. Cost-of-illness of type 2 diabetes mellitus in low and lower-middle income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2018 Dec 17;18(1):972-018-3772-8.
- (51) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019*. 2019.
- (52) Deutscher Diabetiker Bund (DDB). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010*. 2010.
- (53) Robert Koch Institut. *Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019. Diabetes in Deutschland 2019*.
- (54) U.S. Department of Health and Human Services. *National Diabetes Statistics Report 2020, Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States*. Centers for Disease Control and Prevention 2020.
- (55) American Diabetes Association. *Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017*. *Diabetes Care* 2018 May;41(5):917-928.
- (56) Hogan P, Dall T, Nikolov P, American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the US in 2002*. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):917-932.
- (57) American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012*. *Diabetes Care* 2013 Apr;36(4):1033-1046.
- (58) Hu C, Jia W. *Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication*. *Diabetes* 2018 Jan;67(1):3-11.
- (59) Polonsky KS, Burant CF. *Chapter 31 - Type 2 Diabetes Mellitus*. 2016 2016:1385-1450.
- (60) DeFronzo RA. *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes* 2009 Apr;58(4):773-795.
- (61) Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. *Molecular mechanism of insulin resistance*. *J Biosci* 2007 Mar;32(2):405-413.
- (62) Rorsman P, Renström E. *Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells*. *Diabetologia* 2003 Aug;46(8):1029-1045.

- (63) MacDonald PE, Joseph JW, Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005 Dec 29;360(1464):2211-2225.
- (64) Skelin Klemen M, Dolenshek J, Slak Rupnik M, Stožer A. The triggering pathway to insulin secretion: Functional similarities and differences between the human and the mouse β cells and their translational relevance. *Islets* 2017 Nov 2;9(6):109-139.
- (65) Matschinsky FM. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996 Feb;45(2):223-241.
- (66) Dukes ID, McIntyre MS, Mertz RJ, Philipson LH, Roe MW, Spencer B, et al. Dependence on NADH produced during glycolysis for beta-cell glucose signaling. *J Biol Chem* 1994 Apr 15;269(15):10979-10982.
- (67) Steiner DF, James DE. Cellular and molecular biology of the beta cell. *Diabetologia* 1992 Dec;35 Suppl 2: S41-8.
- (68) Constan,L., Mako,M., Juhn,D., Rubenstein A,H. The excretion of proinsulin and insulin in urine.
- (69) Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1986 Jan;77(1):98-105.
- (70) YALOW RS, BERSON SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960 Jul;39(7):1157-1175.
- (71) Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Aug;63(2):492-498.
- (72) Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985 Aug;28(8):565-573.
- (73) Bolaffi JL, Heldt A, Lewis LD, Grodsky GM. The third phase of in vitro insulin secretion. Evidence for glucose insensitivity. *Diabetes* 1986 Mar;35(3):370-373.
- (74) Matschinsky FM. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996 Feb;45(2):223-241.
- (75) Grodsky GM. A new phase of insulin secretion. How will it contribute to our understanding of beta-cell function? *Diabetes* 1989 Jun;38(6):673-678.

- (76) Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994 Feb;93(2):870-876.
- (77) Carpentier A, Mittelman SD, Lamarche B, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol* 1999 Jun;276(6): E1055-66.
- (78) Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Nov;37(5):826-828.
- (79) Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R. Oral glucose augmentation of insulin secretion. Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 1978 Jul;62(1):152-161.
- (80) Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987 Dec 5;2(8571):1300-1304.
- (81) Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985 Sep;28(9):704-707.
- (82) Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest* 1999 Sep;29(9):758-769.
- (83) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-1607.
- (84) DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988 Jun;37(6):667-687.
- (85) Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990 Dec 15;113(12):909-915.
- (86) Lehtovirta, M., Kaprio, J., Forsblom, C., Eriksson, J., Tuomilehto, J., Groop, L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins.
- (87) Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000 Mar;83 Suppl 1: S39-48.

- (88) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987 Jan;36(1):54-59.
- (89) Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, et al. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994 Dec;18(12):795-800.
- (90) Berman DM, Rodrigues LM, Nicklas BJ, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Racial disparities in metabolism, central obesity, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan;86(1):97-103.
- (91) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001 Sep 13;345(11):790-797.
- (92) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-1350.
- (93) Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999 Oct 27;282(16):1523-1529.
- (94) Ornellas F, Mello VS, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Sexual dimorphism in fat distribution and metabolic profile in mice offspring from diet-induced obese mothers. *Life Sci* 2013 Oct 6;93(12-14):454-463.
- (95) Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 Sep;299(3):E506-15.
- (96) Cefalu WT, Werbel S, Bell-Farrow AD, Terry JG, Wang ZQ, Opara EC, et al. Insulin resistance and fat patterning with aging: relationship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism* 1998 Apr;47(4):401-408.
- (97) Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 years follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 May 12;288(6428):1401-1404.

- (98) Després JP, Tremblay A, Pérusse L, Leblanc C, Bouchard C. Abdominal adipose tissue and serum HDL-cholesterol: association independent from obesity and serum triglyceride concentration. *Int J Obes* 1988;12(1):1-13.
- (99) Landin K, Krotkiewski M, Smith U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism* 1989 Jun;38(6):572-576.
- (100) Heitmann BL. The variation in blood lipid levels described by various measures of overall and abdominal obesity in Danish men and women aged 35-65 years. *Eur J Clin Nutr* 1992 Aug;46(8):597-605.
- (101) Lamarche B. Abdominal obesity and its metabolic complications: implications for the risk of ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis* 1998;9(8):473-481.
- (102) McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Nov;96(11): E1756-60.
- (103) Arner P, Hellström L, Wahrenberg H, Brönnegård M. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest* 1990 Nov;86(5):1595-1600.
- (104) Nicklas BJ, Rogus EM, Colman EG, Goldberg AP. Visceral adiposity, increased adipocyte lipolysis, and metabolic dysfunction in obese postmenopausal women. *Am J Physiol* 1996 Jan;270(1 Pt 1): E72-8.
- (105) Mittelman SD, Van Citters GW, Kim SP, Davis DA, Dea MK, Hamilton-Wessler M, et al. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response. *Diabetes* 2000 Dec;49(12):2116-2125.
- (106) Olefsky JM, Revers RR, Prince M, Henry RR, Garvey WT, Scarlett JA, et al. Insulin resistance in non-insulin dependent (type II) and insulin dependent (type I) diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 1985; 189:176-205.
- (107) Ratzmann KP, Ruhnke R, Kohnert KD. Effect of pharmacological suppression of insulin secretion on tissue sensitivity to insulin in subjects with moderate obesity. *Int J Obes* 1983;7(5):453-458.
- (108) Alemzadeh R, Langley G, Upchurch L, Smith P, Slonim AE. Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun;83(6):1911-1915.

- (109) Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009 May 27;301(20):2129-2140.
- (110) Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr* 2013;60 Suppl 1:39-43.
- (111) Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Apr 29;318(1-2):69-78.
- (112) Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010 Mar 19;140(6):821-832.
- (113) Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Mar 17;106(11):4453-4458.
- (114) Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:287-304.
- (115) Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Apr; 1311:151-173.
- (116) Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010 Feb 19;106(3):447-462.
- (117) Marette A, Liu Y, Sweeney G. Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014 Dec;15(4):299-305.
- (118) Del Prato S, Bonadonna RC, Bonora E, Gulli G, Solini A, Shank M, et al. Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993 Feb;91(2):484-494.
- (119) Freymond D, Bogardus C, Okubo M, Stone K, Mott D. Impaired insulin-stimulated muscle glycogen synthase activation in vivo in man is related to low fasting glycogen synthase phosphatase activity. *J Clin Invest* 1988 Nov;82(5):1503-1509.
- (120) Charles MA, Eschwège E, Thibault N, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, et al. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1997 Sep;40(9):1101-1106.

- (121) Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995 Oct;38(10):1213-1217.
- (122) Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. 9. Effects of fatty acids and ketone bodies, and of alloxan-diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate-pyruvate and L-glycerol 3-phosphate-dihydroxyacetone phosphate concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. *Biochem J* 1964 Dec;93(3):665-678.
- (123) Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997 Jun;46(6):983-988.
- (124) Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997 Oct;46(10):1579-1585.
- (125) Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999 Aug;48(8):1600-1606.
- (126) Carlson LA, Ekelund LG, Fröberg SO. Concentration of triglycerides, phospholipids and glycogen in skeletal muscle and of free fatty acids and beta-hydroxybutyric acid in blood in man in response to exercise. *Eur J Clin Invest* 1971 Jan;1(4):248-254.
- (127) Laws A, Reaven GM. Effect of physical activity on age-related glucose intolerance. *Clin Geriatr Med* 1990 Nov;6(4):849-863.
- (128) Gollnick PD, Saltin B. Significance of skeletal muscle oxidative enzyme enhancement with endurance training. *Clin Physiol* 1982 Feb;2(1):1-12.
- (129) Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *Am J Physiol* 1992 Jun;262(6 Pt 1): E791-9.
- (130) Romijn JA, Klein S, Coyle EF, Sidossis LS, Wolfe RR. Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol* (1985) 1993 Jul;75(1):108-113.

- (131) Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GF, Hill RE, Grant SM. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1996 Nov;81(5):2182-2191.
- (132) Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996 Aug 1;98(3):741-749.
- (133) Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K, Steil G, Bergman RN. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Invest* 1997 Dec 15;100(12):3121-3130.
- (134) Perriello G, Pampanelli S, Del Sindaco P, Lalli C, Ciofetta M, Volpi E, et al. Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes* 1997 Jun;46(6):1010-1016.
- (135) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992 Mar;15(3):318-368.
- (136) DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982 Oct;23(4):313-319.
- (137) Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987 Nov;36(11):1091-1095.
- (138) Beck-Nielsen,H., Hother-Nielsen,O., Vaag,A., Alford,F. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the role of skeletal muscle glucose uptake and hepatic glucose production in the development of hyperglycaemia. A critical comment.
- (139) Hother-Nielsen,O., Beck-Nielsen,H. On the determination of basal glucose production rate in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus using primed-continuous 3-3H-glucose infusion.
- (140) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 Aug 31;333(9):550-554.
- (141) Fisher SJ, Kahn CR. Insulin signaling is required for insulin's direct and indirect action on hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2003 Feb;111(4):463-468.

- (142) Staehr P, Hother-Nielsen O, Levin K, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001 Jun;50(6):1363-1370.
- (143) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb;16(2):434-444.
- (144) Willeit J, Kiechl S, Egger G, Oberhollenzer M, Oberhollenzer F, Muggeo M, et al. The role of insulin in age-related sex differences of cardiovascular risk profile and morbidity. *Atherosclerosis* 1997 Apr;130(1-2):183-189.
- (145) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001 Jul 23;161(14):1717-1723.
- (146) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-131.
- (147) Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005 Sep;28(9):2289-2304.
- (148) Alexander JK. Obesity and coronary heart disease. *Am J Med Sci* 2001 Apr;321(4):215-224.
- (149) Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992 Sep;41(9):1076-1083.
- (150) Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994 Sep;94(3):1172-1179.
- (151) Baron AD, Zhu JS, Marshall S, Irsula O, Brechtel G, Keech C. Insulin resistance after hypertension induced by the nitric oxide synthesis inhibitor L-NMMA in rats. *Am J Physiol* 1995 Oct;269(4 Pt 1): E709-15.
- (152) Masuo, Kazuko. Obesity-related hypertension: Role of the sympathetic nervous system, insulin, and leptin.

- (153) Weidmann P, de Courten M, Böhlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J Hypertens Suppl* 1993 Dec;11(5): S27-38.
- (154) Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exp Hypertens A* 1990;12(5):817-830.
- (155) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):905-912.
- (156) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 Jan 20;342(3):145-153.
- (157) Centers for Disease Control and Prevention. Prediabetes- Your Chance to Prevent Type 2 Diabetes. June 11, 2020; Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/prediabetes.html>.
- (158) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):3160-3167.
- (159) American Diabetes Association. Diabetes Diagnosis. 2020; Available at: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>.
- (160) Sen K, Mukherjee AK, Dharchowdhury L, Chatterjee A. A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata. *J Indian Med Assoc* 2008 Dec;106(12):776-778.
- (161) Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2018 Oct-Dec;14(4):289-297.
- (162) Kurihara O, Takano M, Yamamoto M, Shirakabe A, Kimata N, Inami T, et al. Impact of prediabetic status on coronary atherosclerosis: a multivessel angioscopic study. *Diabetes Care* 2013 Mar;36(3):729-733.
- (163) Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1665-1673.

- (164) Siu AL, U S Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015 Dec 1;163(11):861-868.
- (165) Lian J, Liang Y. Diabetes management in the real world and the impact of adherence to guideline recommendations. *Curr Med Res Opin* 2014 Nov;30(11):2233-2240.
- (166) Siu AL. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2016 Aug 2;165(3):225-0102.
- (167) Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015 Jun 2;162(11):765-776.
- (168) Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012 Oct 16;184(15):1687-1696.
- (169) IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006 Jun;23(6):579-593.
- (170) Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Mar;103(3):538-540.
- (171) Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013 Oct;34(39):3035-3087.
- (172) Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. *J Diabetes Sci Technol* 2017 May;11(3):611-617.
- (173) Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1158-1163.

- (174) Brambilla P, La Valle E, Falbo R, Limonta G, Signorini S, Cappellini F, et al. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Jun;34(6):1372-1374.
- (175) Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005 Oct 6;353(14):1454-1462.
- (176) Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000 May 2;101(17):2047-2052.
- (177) Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care* 2013 Jul;36(7):1988-1993.
- (178) Petersmann, Astrid, Müller-Wieland, Dirk, Müller U, A., Landgraf, Rüdiger, Nauck, Matthias, Freckmann, Guido, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.
- (179) Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med* 2011 Feb;22(1):8-12.
- (180) World Health Organization, IDF Clinical Guidelines Task Force. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2006.
- (181) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999 Aug 21;354(9179):617-621.
- (182) Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008 May 24;371(9626):1800-1809.
- (183) Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999 Nov;34(5):795-808.
- (184) Kesavadev JD, Short KR, Nair KS. Diabetes in old age: an emerging epidemic. *J Assoc Physicians India* 2003 Nov; 51:1083-1094.

- (185) Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DEVELOPING A DIABETES MELLITUS COMPREHENSIVE CARE PLAN – 2015 — EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice* 2015 04/02; 2020/12;21(4):413-437.
- (186) del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract* 2004 Aug;65(2):125-133.
- (187) Service FJ, Hall LD, Westland RE, O'Brien PC, Go VL, Haymond MW, et al. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia* 1983 Oct;25(4):316-321.
- (188) Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1(Suppl 1): S144-53.
- (189) Boren SA, Fitzner KA, Panhalkar PS, Specker JE. Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature. *Diabetes Educ* 2009 Jan-Feb;35(1):72-96.
- (190) Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, Wynne A, Vlahjic A, Hollander P, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008 Jul;31(7):1305-1310.
- (191) Nahas R, Moher M. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2009 Jun;55(6):591-596.
- (192) Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):359-365.
- (193) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014 May 22;370(21):2002-2013.

- (194) Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012 Apr 26;366(17):1567-1576.
- (195) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):2065-2079.
- (196) Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016 Dec;40(6):484-486.
- (197) Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2017 04/18; 2021/02;166(8):572-578.
- (198) Nathan DM. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007 Feb 1;356(5):437-440.
- (199) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-1379.
- (200) Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019 May 21;321(19):1926-1927.
- (201) Inzucchi SE. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017 Aug;40(8):1128-1132.
- (202) Madiraju A, K., Erion D, M., Rahimi, Yasmeen, Zhang, Xian-Man, Braddock D, T., Albright R, A., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. 2014.
- (203) Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017 Sep;60(9):1577-1585.
- (204) Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008 Aug;51(8):1552-1553.

- (205) Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002967. doi(2):CD002967.
- (206) Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005 Jul;28(7):1547-1554.
- (207) European medicines agency. Avandia Expiry of the marketing authorisation in the European Union. 2016.
- (208) Yamanouchi T. Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2010 Apr 15; 6:189-197.
- (209) Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011 Oct;2(4):236-240.
- (210) Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes* 2011 May;60(5):1552-1560.
- (211) Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015 Jan;75(1):33-59.
- (212) Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 Oct;1(2):140-151.
- (213) Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018 Oct;61(10):2079-2086.
- (214) Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 Dec;98(49): e18245.
- (215) Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005 Jan-Feb;21(1):31-38.
- (216) Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2013 Dec;4(2):195-220.

- (217) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
- (218) Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018 Jan 1;114(1):12-18.
- (219) DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017 Oct;19(10):1353-1362.
- (220) Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 May;100(5):1927-1932.
- (221) Aeddula NR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Pathireddy S. Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease. *J Clin Med* 2019 Mar 2;8(3):299. doi: 10.3390/jcm8030299.
- (222) Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003 Nov 18;108(20):2460-2466.
- (223) Kedia R, Kulkarni S, Ross M, Shivaswamy V. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2016 Sep 30; 10:1999-2006.
- (224) Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1730-1735.
- (225) European medicines agency. Summary of opinion (post authorisation) Edistride dapagliflozin 2021.
- (226) Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, Giugliano D, Esposito K. The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes? *Expert Opin Biol Ther* 2014 Jun;14(6):799-808.
- (227) Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009 Sep;52(9):1714-1723.

- (228) Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, Marzotti S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):503-512.
- (229) Krzymien J, Ladyzynski P. Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes-Should the Dose of Insulin Before a Meal be Based on Glycemia or Meal Content? *Nutrient's* 2019 Mar 13;11(3):607. doi: 10.3390/nu11030607.
- (230) Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1555-1560.
- (231) Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018 Jul 3;320(1):53-62.
- (232) Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab* 2014 May;16(5):396-402.
- (233) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Oct 29;361(18):1736-1747.
- (234) Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* 2017 Dec 1;127(12):4217-4227.
- (235) Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 May;132(6):2131-2157.
- (236) Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014 Dec;35(6):992-1019.
- (237) Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res* 2018 May 11;122(10):1439-1459.
- (238) 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)* 2020 Apr 3;11:178.

- (239) Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014 Jun;5(1):1-41.
- (240) Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Jan;13(1):81-99.
- (241) Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014 May 23;114(11):1788-1803.
- (242) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Jul 16;373(3):232-242.
- (243) Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012 Dec;8(12):728-742.
- (244) Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (Kaunas)* 2019 May 31;55(6):233. doi: 10.3390/medicina55060233.
- (245) Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 Aug;23(4):479-486.
- (246) Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 2000 May 4;43(9):1664-1669.
- (247) Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010 Sep 24;164(2-3):58-64.
- (248) Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Aug;26(8):2370-2377.
- (249) Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 Jul;281(1):E155-61.

- (250) Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan;81(1):327-332.
- (251) Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1083-1091.
- (252) Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008 Oct 4;372(9645):1240-1250.
- (253) Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 Dec;25 Suppl 5:S42-7.
- (254) Barrington P, Chien JY, Showalter HD, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011 May;13(5):426-433.
- (255) Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, Cheng C, Anderson JH, Bastyr EJ, 3rd, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab* 2011 May;13(5):418-425.
- (256) Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jun;30(6):1487-1493.
- (257) Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 Apr 12;10:155.
- (258) Lovshin JA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Class Update for Treating Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2017 Oct;41(5):524-535.

- (259) Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015 Feb;6(1):3-18.
- (260) Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009 Nov;31(11):2472-2488.
- (261) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 Nov 7;374(9701):1606-1616.
- (262) Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013 Jan 12;381(9861):117-124.
- (263) Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010 Apr 24;375(9724):1447-1456.
- (264) Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1224-1230.
- (265) Hughes S, Neumiller JJ. Oral Semaglutide. *Clin Diabetes* 2020 Jan;38(1):109-111.
- (266) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 07/28; 2021/04;375(4):311-322.
- (267) Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 11/10; 2021/04;375(19):1834-1844.
- (268) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-2128.

- (269) Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2016 Jul 12;24(1):15-30.
- (270) Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and central GLP-1 receptor populations mediate the anorectic effects of peripherally administered GLP-1 receptor agonists, liraglutide and exendin-4. *Endocrinology* 2011 Aug;152(8):3103-3112.
- (271) Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014 Oct;124(10):4473-4488.
- (272) Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
- (273) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 Nov 7;374(9701):1606-1616.
- (274) Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021 03/25; 2021/05;384(12):1113-1124.
- (275) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 08/17; 2021/05;377(7):644-657.
- (276) Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017 Mar;19(3):387-393.
- (277) Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014 Dec 20;384(9961):2228-2234.
- (278) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 10/09; 2021/05;359(15):1577-1589.

- (279) Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012 May;66(5):446-456.
- (280) Cahn A, Cefalu WT. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Aug;39 Suppl 2(Suppl 2):S137-45.
- (281) Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015 Mar;17(3):268-275.
- (282) Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014 May;16(5):410-417.
- (283) Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529.
- (284) Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011 May 3;154(9):602-613.
- (285) Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019 May;105(5):1213-1223.
- (286) Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)* 2008 Dec;32 Suppl 7:S83-92.
- (287) Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 Mar;6(3):343-368.

- (288) Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019 Jul 6;394(10192):39-50.
- (289) Singh S, Wright EE, Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017 Feb;19(2):228-238.
- (290) Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017 Apr 4;10:123-139.
- (291) Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017 Feb;19(2):216-227.
- (292) Riddle MC, Herman WH. The Cost of Diabetes Care-An Elephant in the Room. *Diabetes Care* 2018 May;41(5):929-932.
- (293) Chatterjee R, Narayan KM, Lipscomb J, Phillips LS. Screening adults for pre-diabetes and diabetes may be cost-saving. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1484-1490.
- (294) Narayan KM, Gregg EW, Engelgau MM, Moore B, Thompson TJ, Williamson DF, et al. Translation research for chronic disease: the case of diabetes. *Diabetes Care* 2000 Dec;23(12):1794-1798.
- (295) Bailey CJ. The Current Drug Treatment Landscape for Diabetes and Perspectives for the Future. *Clin Pharmacol Ther* 2015 Aug;98(2):170-184.