

Therapie des Typ-2-Diabetes – Was ist neu?

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes zeigt weiterhin eine alarmierende Zunahme in Deutschland. Was in früheren Zeiten als harmloser Altersdiabetes angesehen wurde, hat sich zunehmend als komplexe internistische Erkrankung mit hohem Risiko für vaskuläre Folgeschäden und vorzeitige Sterblichkeit erwiesen. Dieses findet nicht zuletzt darin seinen Ausdruck, daß weiterhin drei von vier Typ-2-Diabetikern an kardiovaskulären Erkrankungen versterben und jeder zweite neue Dialysepatient in Deutschland ein Typ-2-Diabetiker ist. Die Änderungen in der Einschätzung des Typ-2-Diabetes haben in den vergangenen Jahren großen Einfluß auf die Gestaltung der Therapie ausgeübt. Die Formulierung ehrgeiziger Zielwerte für den Glukosestoffwechsel, die Erkennung des Typ-2-Diabetes als chronisch progrediente Erkrankung und die Würdigung der großen Bedeutung einer konsequenten Mitbehandlung begleitender Risikofaktoren seien hier exemplarisch genannt. Im folgenden sollen einige der für den praktischen Alltag relevanten neuen Erkenntnisse und Strategien zum Typ-2-Diabetes zusammengefaßt werden.

Pathogenese des Typ-2-Diabetes

Je höher der Body-mass-Index (BMI), um so höher das Risiko für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes. Von allen Begleiterkrankungen des Übergewichts besteht die engste Assoziation zum Typ-2-Diabetes. Dabei kann die mit dem Übergewicht einhergehende Insulinresistenz als die entscheidende erworbene Komponente bei der Manifestation des Typ-2-Diabetes angesehen werden, während die wesentlichen erblichen Komponenten am ehesten die Insulinsekretionsstörung betreffen. Grundsätzlich gilt, daß letztere bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden sein muß und einen entscheidenden Unterschied zwischen dem adipösen Typ-2-Diabetiker und dem adipösen Nichtdiabetiker, die beide insulinresistent sind, ausmacht. Für die Glukosehomöostase erscheinen die Insulinresistenz in Skelettmuskulatur und Leber quantitativ

am bedeutsamsten. Im Skelettmuskel bewirkt Insulin die Steigerung der Glukoseaufnahme, wesentlich vermittelt durch die Translokation von Glukosetransportmolekülen aus dem Inneren der Muskelzelle zur Zellmembran. In der Leber ist es eine entscheidende Aufgabe von Insulin, die Glukoseausschüttung zu kontrollieren, vornehmlich durch eine Suppression der Glukoneogenese. Insulinresistenz in beiden Geweben führt jeweils dazu, daß mehr Insulin als normal benötigt wird, um diese Vorgänge adäquat zu gewährleisten. Kann die Insulinsekretion hiermit nicht Schritt halten, d. h. liegt trotz oftmals meßbarer absoluter Hyperinsulinämie bereits ein relativer Insulinmangel vor, kommt es zunächst zu den prädiabetischen Stoffwechselstörungen einer erhöhten Nüchternglukose bzw. einer gestörten Glukosetoleranz. Im weiteren Verlauf ist pro Jahr bei etwa jedem zehnten Patienten mit Prädiabetes die Konversion zum manifesten Typ-2-Diabetes zu beobachten.

Während Adipositas *per se* vornehmlich eine Erkrankung des vermehrten und überschüssigen Körperfetts ist, spielt das Fettgewebe im Vergleich zu Skelettmuskel und Leber für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels nur eine quantitativ untergeordnete Rolle. Es muß daher Mechanismen geben, wie das vermehrte Fettgewebe bei Adipösen mit den anderen relevanten Organen und Geweben kommuniziert. Die Erkenntnis, wonach das Fettgewebe ein endokrin höchst aktives Organ ist, hat in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Erklärungsansätzen für den Zusammenhang zwischen Adipositas und Begleiterkrankungen geliefert (Abb. 1). Zahlreiche Stoffwechselprodukte, Hormone und Zytokine werden in Abhängigkeit von der Fettmasse bzw. der Fettzellgröße aus dem Fettgewebe in die Zirkulation freigesetzt, gelangen zu anderen Organen und können dort Insulinwirkung bzw. Glukosestoffwechsel beeinträchtigen. Was vor mehr als 40 Jahren schon für die vermehrt bei abdominaler Adipositas aus dem Fettgewebe stammenden freien Fettsäuren postuliert wurde, konnte in den vergangenen Jahren für etliche andere Moleküle gezeigt werden, wie etwa Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Inter-

leukin-6, Resistin oder Leptin. Mit dem Adiponectin wurde zudem ein Sekretionsprodukt des Fettgewebes identifiziert, daß sich umgekehrt proportional zur Gesamtkörperfettmasse verhält. Dementsprechend finden sich hohe Adiponectinspiegel bei schlanken, insulin sensitiven Patienten [18].

Gewichtsabnahme und Stoffwechseleinstellung

Angesichts der hohen Relevanz von Gewichtszunahme und Adipositas für die Pathogenese des Typ-2-Diabetes stellt sich die Frage nach der Bedeutung einer Gewichtsabnahme im Rahmen der modernen Diabetestherapie. Grundsätzlich kann durch eine Gewichtsabnahme die Diabetesentstehung verhindert bzw. eine manifeste diabetische Stoffwechsellage deutlich verbessert werden. Auch Leitlinien zur Behandlung des Typ-2-Diabetes sehen zunächst den Versuch einer nichtmedikamentösen Therapie vor, zu deren wesentlichen Inhalten folgerichtig der Versuch einer Gewichtsreduktion durch moderat hypokalorische Ernährung und eine Steigerung der körperlichen Bewegung zählt [14]. Unter vielen Ärzten herrscht hinsichtlich dieser Empfehlung jedoch eine ausgesprochen fatalistische Einstellung, so daß oftmals schon bei Diagnosestellung eine medikamentöse Diabetestherapie initiiert wird. Als Zielbereich dient dabei ein $HbA_{1c} < 6,5\%$, als Interventionsgrenze wird ein HbA_{1c} von $> 7,0\%$ vorgeschlagen [14].

Gemäß der aktuellen Leitlinie zur Prävention und Therapie von Adipositas sollte bei Vorhandensein eines Typ-2-Diabetes schon ab einem BMI über 25 kg/m^2 die Indikation zur Gewichtsreduktion gestellt werden [15]. Gleichwohl der Nutzen dieser Maßnahme für adipöse Typ-2-Diabetiker naheliegend ist und als bestens etabliert gilt, ist die publizierte Datenlage zumeist auf kleinere Studien limitiert. Eine wichtige Ausnahme ist die »United Kingdom Prospective Diabetes Study« (UKPDS), die ansonsten zumeist im Zusammenhang mit dem Effekt der medikamentösen Diabetestherapie auf diabetische Folgeschäden zitiert wird (s. u.). Zu Beginn der UKPDS wurde jedoch bei allen Teilnehmern zunächst eine diätetische Therapie initiiert. Bei einem mittleren Ausgangsgewicht von 83 kg wurde eine Gewichtsabnahme von $4,5 \text{ kg}$ erzielt, was einer Verminderung des BMI um $1,5 \text{ kg/m}^2$ entsprach. Hiermit

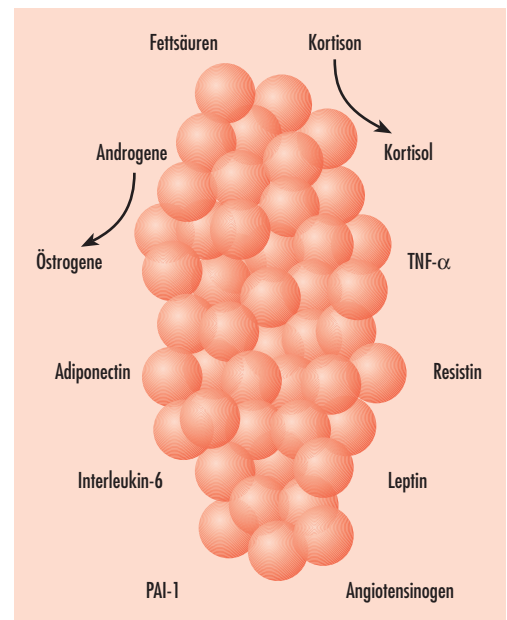


Abb. 1: Die endokrine Funktion des Fettgewebes.

war eine Abnahme des HbA_{1c} um 2% (von 9% auf 7%) und des Nüchternblutzuckers um 54 mg/dl assoziiert [20]. Diese Daten unterstreichen die in zahlreichen kleineren Studien mit unterschiedlichen diätetischen Strategien dokumentierten Effekte einer Gewichtsabnahme auf den Glukosestoffwechsel. Die in vielen Publikationen genannte zu erwartende Absenkung des Blutzuckerspiegels pro gegebener Gewichtsabnahme, z. B. 20 mg/dl pro 5 kg Gewichtsreduktion, divergiert jedoch erheblich und erscheint daher wenig hilfreich. So ist das Ausmaß des Effekts einer Gewichtsabnahme erheblich vom Ausgangsgewicht und von der Diabetesdauer abhängig. Je höher das Körpergewicht, um so stärker ist zumeist die Insulinresistenz ausgeprägt und um so stärker sollte der relative Nutzen einer Gewichtsabnahme sein. Die natürliche Progredienz des Typ-2-Diabetes mit längerer Diabetesdauer ist hingegen mit einer Abnahme der Insulinsekretion assoziiert, was im Verlauf immer weniger durch eine Gewichtsabnahme kompensiert werden kann.

Kostformen mit sehr niedriger Energiezufuhr bei Diabetes mellitus

Können rigidere diätetische Interventionen zu stärkeren Effekten führen? Unterhalb von 1200 kcal pro Tag ist eine ausgewogene Ernährung mit normaler Mischkost kaum möglich. Liegen Gründe vor, eine derart rigide Kalorienrestriktion zumindest vorübergehend anzu-

streben, können sehr niedrigkalorische Kostformen (»Very low calory diet« = VLCD) zum Einsatz kommen, zumeist in Form von Formuladiäten. Diese sollten jedoch auf Typ-2-Diabetiker mit einem BMI über 30 kg/m² sowie auf einen Zeitraum von 3 Monaten limitiert sein und sorgfältig ärztlich überwacht werden. Hauptvorteil beim Einsatz von Formuladiäten ist die größtmögliche Gewichtsabnahme aller diätetischen Strategien. In etlichen Studien konnte gezeigt werden, daß der Einsatz von sehr niedrigkalorischer Ernährung bei Typ-2-Diabetikern sicher und effizient ist [4]. Schon vor einer signifikanten Gewichtsabnahme kommt es zu einer zügigen Verbesserung der Stoffwechselformen, was dafür spricht, daß die Kalorienrestriktion *per se* einen günstigen Effekt speziell auf die Insulinsensitivität in der Leber und in peripheren Geweben hat. Insofern kann die vorübergehende Umstellung der Ernährung auf eine Formuladiät auch bei der Durchbrechung einer schweren Insulinresistenz sinnvoll sein. Im Gegensatz zur immer noch vielfach praktizierten Nulldiät führt eine Formuladiät zu einem wesentlich geringeren Eiweißverlust. In einer Metaanalyse zum Effekt einer Gewichtsreduktion bei adipösen Diabetikern, die zumeist durch Formuladiäten erzielt wurden, fand sich eine mittlere Abnahme von 9,6 % des Ausgangsgewichts innerhalb von 12 Wochen, was gleichzeitig mit einer mittleren Abnahme des Nüchternblutglukosespiegels um 25,7 % einherging [4]. Gleichzeitig fanden sich im Verlauf deutlich günstigere Werte für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Lipide und Blutdruck. Die alleinige Ernährung mit einer Formuladiät ist jedoch eintönig und führt zu keiner langfristigen Umstellung der Eßgewohnheiten. Obwohl hiermit schlechte Aussichten für eine dauerhafte Gewichtsreduktion einhergehen sollten, schneidet die sehr niedrigkalorische Ernährung auch in den Langzeitergebnissen nach bis zu 5 Jahren besser ab als mäßig hypokalorische Kostformen. In einer Metaanalyse war die mittlere Gewichtsabnahme nach 5 Jahren mit 7,1 kg unter zwischenzeitlicher Formulaernährung im Vergleich zu 2,0 kg unter konventioneller Strategie signifikant höher [5]. Sinnvoll ist daher idealerweise die Einbettung einer vorübergehenden Formuladiät von adipösen Typ-2-Diabetikern in ein strukturiertes Programm mit einem betreuten und allmählichen Übergang zu einer fett- und kalorienreduzierten Mischkost, zumindest aber die qualifizierte Nachbetreuung im Anschluß an die Formulaphase.

Bewegungstherapie

Eine Steigerung des Energieverbrauchs durch vermehrte körperliche Aktivität begünstigt die Gewichtsabnahme durch vermehrte Mobilisierung von Depotfett und wirkt zusätzlich einem Eiweißkatabolismus in der Muskulatur bei hypokalorischer Ernährung entgegen. Körperliche Bewegung führt auch unabhängig von einer Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung einer diabetischen Stoffwechsellage. Bereits kurzzeitige Muskelarbeit kann ebenso wie Insulin die Translokation von Glukosetransportmolekülen zur Plasmamembran steigern und damit einen vermehrten Glukoseeinstrom in die Muskelzelle bewirken. Während die periphere Insulinwirkung beim adipösen Typ-2-Diabetiker im Sinne einer Insulinresistenz gestört ist, funktioniert der Effekt körperlicher Bewegung auf die periphere Glukoseaufnahme bei Typ-2-Diabetikern ebenso wie bei Nichtdiabetikern. Dieses läßt auf zumindest teilweise unterschiedliche Signal- und Wirkmechanismen von Insulin bzw. Muskelaktivität schließen. Die günstigen Effekte körperlichen Trainings halten über die eigentliche Dauer an, so daß der Muskel noch etwa 24 h lang eine erhöhte Insulinsensitivität beibehält. Regelmäßige körperliche Aktivität erhöht zudem die Menge von Glukosetransportmolekülen im Skelettmuskel.

Der Nutzen einer Bewegungstherapie von Typ-2-Diabetikern wurde in einer Metaanalyse evident, in der eine Abnahme des HbA_{1c} von 0,66 % im Mittel aller ausgewerteten Studien errechnet wurde [7]. Die Höhe der mittleren HbA_{1c}-Abnahme legt nahe, daß durch vermehrte körperliche Bewegung ein relevanter Effekt auf das Risiko für diabetische Folgeschäden einhergehen sollte. Die Verbesserung im Glukosestoffwechsel war nicht mit einer Verminderung des BMI assoziiert, was in Einklang mit den beschriebenen Mechanismen eindeutig für einen von der Gewichtsabnahme unabhängigen Effekt körperlicher Bewegung auf den Stoffwechsel spricht. Problematisch erscheint allerdings die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den Großteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes. Von diesen sind etwa zwei Drittel älter als 65 Jahre, was einen gravierenden Unterschied zu den untersuchten Kollektiven in nahezu allen zum Thema Bewegungstherapie publizierten Studien darstellt. Dazu kommen dann häufig noch Begleiterkrankungen bzw. diabetische Folgeschäden, welche die

Teilnahme an Bewegungsprogrammen sehr einschränken. Somit gehen viele Empfehlungen zum körperlichen Training an den realistischen Voraussetzungen und Bedürfnissen der älteren Patientengruppe völlig vorbei.

Effekte der medikamentösen Adipositas therapie

Bei unbefriedigenden Effekten eines Basisprogramms zur Gewichtsreduktion kann auch bei Typ-2-Diabetikern die Indikation zu einer adjuvanten medikamentösen Adipositas therapie gestellt werden. Diese ergibt bereits ab einem BMI von 27 kg/m², wenn die zuvor ohne Medikamente versuchte Gewichtsabnahme weniger als 5 kg in 3 Monaten betrug [15]. Der Lipaseinhibitor Orlistat führt dabei zu einer verminderten Resorption von Fett aus dem Darmlumen und fördert so die Gewichtsabnahme. In einer aktuellen Metaanalyse publizierter Studien wurde im Vergleich zu Plazebo mit 3×120 mg/d Orlistat eine mittlere zusätzliche Gewichtsabnahme von 2,7 kg über ein Jahr beobachtet [22]. Trotz des geringen Effekts auf das Körpergewicht lassen sich signifikante Verbesserungen von Insulinsensitivität und Betazellfunktion nachweisen, wofür eine Verminderung zirkulierender freier Fettsäuren oder auch die Verminderung des intrahepatischen und intramuskulären Fetts mögliche Erklärungsansätze bieten. Auch bei bereits mit Antidiabetika behandelten Patienten führt die leichte zusätzliche Gewichtsabnahme durch Orlistat zu einer Abnahme von HbA_{1c} und Nüchternblutzucker, wobei wie bei oralen Antidiabetika dieser Effekt von der Höhe des HbA_{1c} zu Studienbeginn abhängt und somit vor allem bei Werten über 8 % evident wird [26]. Im Gegensatz zu Orlistat wirkt Sibutramin zentral als Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin, was zu einer Verstärkung des Sättigungsgefühls und einer Steigerung des Energieverbrauchs führt. In den zugelassenen Dosen von 10 und 15 mg beträgt die zusätzliche Gewichtsabnahme im Mittel 4,5 kg im Vergleich zu Plazebo [6]. Weder Orlistat noch Sibutramin stellen den entscheidenden Durchbruch in der Behandlung adipöser Diabetiker dar. Ihr Einsatz erhöht jedoch signifikant die Chance, das therapeutische Ziel von 5 % bzw. 10 % Gewichtsreduktion zu erreichen, was dann mit der signifikanten Verbesserung einer diabetischen Stoffwechsellage einhergeht. In den publizierten Studien mit Typ-2-Diabetikern unter

jeweils unterschiedlichen antidiabetischen Therapiestrategien zeigt sich eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsabnahme und der Verminderung des HbA_{1c}. Es finden sich erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie mit Orlistat und Sibutramin. Nimmt ein Patient mindestens 2 kg im ersten Monat unter der medikamentösen Therapie ab, so erscheint eine Fortsetzung der Behandlung erfolgversprechend [15]. Vom langfristigen Nutzen der medikamentösen Adipositas therapie können jedoch erst entsprechende Endpunktstudien an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko überzeugen, wie sie zumindest für das Sibutramin mit der SCOUT-Studie (»Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study«) initiiert wurde.

Therapie mit oralen Antidiabetika

Gemäß den aktuellen Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes sollte bei einem HbA_{1c} über 7,0 % bei übergewichtigen Patienten eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden [14]. Evidenz aus Endpunktstudien ist von den in Deutschland eingesetzten Substanzen nur für Metformin, Glibenclamid und Insulin vorhanden und gilt nur für die Monotherapie. Eine positive Datenlage für eine bestimmte Strategie der oralen Kombinationstherapie ist somit gegenwärtig nicht vorhanden. Frühestens wird diese Frage mit der Veröffentlichung der laufenden RECORD-Studie beantwortet werden, die den Effekt der drei verschiedenen Kombinationen von Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Gliclazid), Metformin + Rosiglitazon und Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff auf kardiovaskuläre Endpunkte untersucht. Sofern keine Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit vorliegen, sollte beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker die orale Therapie mit Metformin begonnen werden (Abb. 2) [3, 14]. Evidenz für diese Empfehlung resultiert aus den Daten der UKPDS [1], wonach nur durch Metformin das Risiko für Myokardinfarkte und diabetesbedingte Todesfälle signifikant vermindert werden konnte, nicht aber durch Sulfonylharnstoffe oder die seinerzeit in der Studie verwendete Strategie der Insulintherapie.

Eine Niereninsuffizienz steht als wichtigste Kontraindikation dem Einsatz von Metformin entgegen. Vor dem Hintergrund der

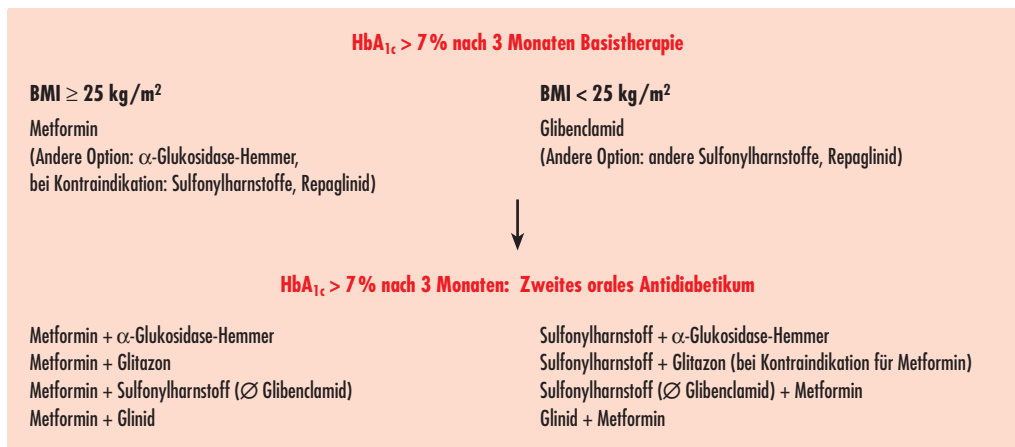


Abb. 2: Orale antidiabetische Therapie gemäß Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [14].

Überlegenheit von Metformin gegenüber anderen Antidiabetika wird die unterschiedliche Relevanz der verschiedenen Kontraindikationen und ihre Konsequenz für den Einsatz von Metformin weiterhin durchaus kontrovers diskutiert und offenbar auch in höchst unterschiedlicher Weise im Rahmen der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt. In einer schottischen Analyse von über 1800 Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin behandelt wurden, fand sich bei 24,5 % eine oder mehrere Kontraindikationen [11]. Festzuhalten ist, daß in klinischen Studien unter Metformintherapie kein einziger Fall einer Laktatazidose aufgetreten ist [25]. Insofern ist das Risiko dieser gefürchteten und oftmals tödlichen Komplikation unter Metformin weitaus niedriger als unter den früher eingesetzten deutlich lipophileren Biguaniden Buformin und Phenformin. Es kann daher angenommen werden, daß Metformin auch noch bis zu Kreatininwerten von 1,5 mg/dl bei Männern und 1,4 mg/dl bei Frauen gefahrlos eingesetzt werden kann. Insbesondere bei älteren Patienten sollte jedoch zur Sicherheit eine Berechnung der Kreatinin-clearance erfolgen und unterhalb von 50 ml/Min. ein Einsatz von Metformin unterbleiben. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist ein konsequentes und rechtzeitiges Absetzen der Substanz bei allen Zuständen, die zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion prädisponieren, wie z. B. Röntgenkontrastmitteluntersuchungen oder Eingriffe in Vollnarkose. Die Gabe von Metformin in der UKPDS erfolgte nahezu ausschließlich mit 3× 850 mg, so daß diese Dosis als Standard in der antidiabetischen Therapie angestrebt werden sollte. Insbesondere die günstigen Effekte von Metformin auf den Lipidstoffwechsel und andere vaskuläre Risikoparameter werden erst im oberen Dosisbereich jenseits der in Deutschland oft ein-

gesetzten Dosen von 2× 500 oder 2× 850 mg beobachtet.

Einsatz von Glitazonen

Die Substanzen Rosiglitazon und Pioglitazon aus der Substanzgruppe der Thiazolidindione (Glitazone) verursachen ebenso wie Metformin keine Hypoglykämie, weder in Monotherapie noch in Kombination mit Metformin. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Glitazonen kann als nahezu gleichwertig zu Metformin bzw. den meisten Sulfonylharnstoffen angesehen werden (zumeist eine Absenkung des HbA_{1c} von 1–1,5 %). Für die oftmals geäußerte Annahme, daß Glitazone aufgrund ihres speziellen Effekts auf die Insulinsensitivität besonders bei adipösen, insulinresistenten Patienten eine günstige Wirkung auf den Glukosestoffwechsel entfalten, gibt es keine hinreichende Evidenz. Daten aus Langzeitstudien zum Einsatz der Glitazone liegen bisher nicht vor. Mehrere Endpunktstudien sind jedoch mit Rosiglitazon und Pioglitazon initiiert worden und werden ab 2005 zeigen, ob durch diese Substanzgruppe das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vermindert werden kann. Eine Vielzahl von Effekten auf entsprechende Surrogatparameter stimmt jedoch dahingehend optimistisch. So konnte in Studien mit Rosiglitazon bzw. Pioglitazon eine günstige Beeinflussung inflammatorischer Parameter (z. B. Verminderung des CRP im Serum) und der diabetischen Dyslipidämie (Anstieg von HDL-Cholesterin, Abnahme der Triglyzeride, Abnahme des Anteils kleiner, dichter, atherogener LDL-Partikel) nachgewiesen werden, ebenso wie eine Verminderung der Albuminausscheidung im Urin [10]. Die Datenlage hinsichtlich direkter Vergleichsstudien zwischen Rosiglitazon und Pioglitazon bedarf dringend der Ergän-

zung. Eine Analyse hinsichtlich möglicher Unterschiede in der Wirkung auf verschiedene Lipidparameter ergab zwar leichte Vorteile für Pioglitazon bei jedoch unterschiedlichen Charakteristika der untersuchten Kollektive [28].

Vorteilhaft ist die Möglichkeit des Einsatzes von Glitazonen bei niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikern, da die Elimination überwiegend hepatisch erfolgt. Der Einsatz bei terminal niereninsuffizienten Diabetikern ist jedoch noch nicht hinreichend untersucht. Ein Problem ist dabei zudem die häufige Koinzidenz von Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz, denn auch weiterhin gilt jegliches Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA I–IV) als Kontraindikation für den Einsatz von Glitazonen. Zwar gibt es keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko kardialer Dekompensationen bei Patienten mit leichtgradiger Herzinsuffizienz (NYHA I bzw. II) unter Glitazontherapie im Vergleich zu anderen Antidiabetika, jedoch steht eine Änderung der Zulassungsbedingungen gegenwärtig in Deutschland noch aus. Wegen des erhöhten Risikos für eine Flüssigkeitsretention ist auch die Kombination mit Insulin weiterhin kontraindiziert. Die aufgrund der Erfahrungen mit dem zuvor in den USA zugelassenen Präparat Troglitazon geäußerten Befürchtungen eines erhöhten hepatischen Risikos haben sich unter Pioglitazon und Rosiglitazon nicht bewahrheitet. Zwar stellt eine Transaminasenerhöhung über das 3fache des oberen Normwerts weiter formal eine Kontraindikation für den Einsatz von Glitazonen dar, jedoch wird gerade bei solchen Patienten mit Fettleber bzw. nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) eine Abnahme von Leberenzymen im Serum und Organfett beobachtet [21]. Die Monotherapie mit Glitazonen ist mittlerweile auch in Deutschland für Patienten mit Kontraindikationen gegen Metformin bzw. Metforminunverträglichkeit zugelassen, jedoch erfolgt weiterhin der überwiegende Einsatz in der Kombinationstherapie mit Metformin (mittlerweile für Rosiglitazon auch als fixe Kombination zugelassen).

Einsatz von α -Glukosidase-Hemmern

Seit Zulassung der Substanz Acarbose wird in Deutschland das Therapiekonzept der α -Glucosidase-Hemmung deutlich häufiger

als in vergleichbaren anderen Ländern eingesetzt. Evidenz hinsichtlich eines günstigen Effekts auf mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte gibt es bei Typ-2-Diabetikern nicht. Die zuletzt kontrovers diskutierten günstigen Effekte von Acarbose auf kardiovaskuläre Endpunkte, die im Rahmen der STOP-NIDDM-Studie beobachtet wurden [8], betrafen den Einsatz der Substanz bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und können folglich nicht unkritisch auf Typ-2-Diabetiker übertragen werden. In Analogie gilt dieses auch für den Schluß, daß mit diesen Daten der Nutzen einer gezielten Absenkung der postprandialen Blutzuckerwerte zur Verhinderung des vaskulären Risikos erwiesen sei. In der UKPDS konnte kein Effekt von Acarbose auf kardiovaskuläre Endpunkte nachgewiesen werden. Die antihyperglykämische Potenz von Acarbose war in der UKPDS deutlich schwächer als von Metformin und Sulfonylharnstoffen [16], gleichwohl in anderen Studien eine stärkere Wirkung beobachtet wurde [9]. Ebenso wie bei anderen Antidiabetika kann von erheblichen interindividuellen Unterschieden hinsichtlich der Wirkung und der Tolerabilität von Nebenwirkungen ausgegangen werden, so daß im Einzelfall erst nach einem Therapieversuch über die Sinnhaftigkeit der Therapie mit Acarbose entschieden werden kann. Dem Nachteil der schlechten Compliance der Patienten aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen [16] steht das nicht vorhandene Risiko für andere höhergradige Nebenwirkungen gegenüber. Acarbose kann keine Hypoglykämien verursachen und führt nicht zu einer Gewichtszunahme.

Einsatz von insulintropen Substanzen

Gemäß der Einschätzung, wonach der Typ-2-Diabetes als multifaktoriell bedingte Erkrankung zu werten ist und bereits zu Beginn der Erkrankung eine gestörte Insulinsekretion als einer der wesentlichen pathogenetischen Mechanismen zu werten ist, gibt es gute Argumente für den Einsatz insulintroper Substanzen. Evidenz aus der UKPDS gibt es unter den in Deutschland eingesetzten Substanzen nur für Glibenclamid [2], welches daher in den Leitlinien als bevorzugt einzusetzendes Präparat bei Typ-2-Diabetikern mit BMI < 25 kg/m² oder Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit von Metformin genannt wird [3, 14]. Für das in Deutschland in hohem Maße eingesetzte Glimperid ist diese

Evidenz ebensowenig vorhanden wie für das bei Niereninsuffizienz aufgrund der hepatischen Elimination einsetzbare Gliquidon. Es gibt aber auch keine Evidenz dafür, daß die Gabe dieser beiden Substanzen zu schlechteren Ergebnissen führt als die Therapie mit Glibenclamid. Infolge der vermehrten Freisetzung von Insulin können Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien verursachen. Die Evidenz für ein unterschiedliches Hypoglykämierisiko unter den verschiedenen Präparaten ist schwach und auch für das mit diesem Argument beworbene Glimpirid nur unzureichend belegt. Für die letztere Substanz könnte aber der Vorteil der einmal täglichen Gabe mit entsprechend günstiger Compliance des Patienten als Argument angeführt werden. Vor dem Hintergrund der Tatsache, daß viele Typ-2-Diabetiker wegen zahlreicher Komorbiditäten jeden Tag eine Vielzahl von Tabletten einzunehmen haben, muß die mögliche Einmalgabe eines Präparats als vorteilhaft gewertet werden. Ein Absinken der Compliance mit der Zahl der einzunehmenden Tabletten ist auch bei Diabetikern gut belegt. Insofern wäre die Entwicklung weiterer Fixkombinationen ebenso wünschenswert wie die Berücksichtigung dieses Aspekts bei der täglichen Verordnung. In einer kürzlich abgeschlossenen eigenen Studie konnte gezeigt werden, daß bei über zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten unter 2 antidiabetisch wirksamen Tabletten (3 mg Glimpirid + 8 mg Rosiglitazon) eine exzellente Stoffwechseleinstellung mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ möglich war [Hamann et al., zur Veröffentlichung eingereicht].

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen muß die dreimal täglich erforderliche Einnahme der auch als Sulfonylharnstoffanaloga bezeichneten Substanzen Repaglinid und Nateglinid zunächst als Nachteil erscheinen. Beiden Substanzen ist ihre schnelle Wirkung auf die Steigerung des Plasmainsulinspiegels und ihre kurze Halbwertszeit von 1–1,5 h gemeinsam. Hinsichtlich der antihyperglykämischen Potenz erscheint Repaglinid dem Nateglinid überlegen, was zumindest in der Kombinationstherapie mit Metformin auch in einer direkten Vergleichsstudie nachgewiesen werden konnte [23]. Evidenz aus Endpunktstudien ist für keine der beiden Substanzen vorhanden. Eine Überlegenheit gegenüber Sulfonylharnstoffen, welche die deutlich höheren Therapiekosten rechtfertigen würde, ist nur unzureichend belegt. Begründen ließe sich ein Vorteil der Glinide gegen-

über Sulfonylharnstoffen mit einer stärkeren antihyperglykämischen Wirkung, einem geringeren Risiko für Hypoglykämien und einer geringeren Gewichtszunahme unter der Therapie. Für eine stärkere Wirkung gibt es keinen Anhalt. Hinsichtlich des Hypoglykämierisikos zeigen Vergleichsstudien mit Glibenclamid tendenziell einen Vorteil für die Glinide, während Vergleichsstudien mit Glimpirid bisher nicht publiziert sind. In bezug auf die Gewichtszunahme ist die Datenlage uneinheitlich. Ein wichtiges Argument für einen möglichen Einsatz von Gliniden ist jedoch die überwiegend hepatische Elimination und damit die Option, beide Substanzen bei Patienten mit Niereninsuffizienz einsetzen zu können.

Strategien der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes

Die Erkenntnis der UKPDS, wonach der Typ-2-Diabetes eine chronisch progrediente Erkrankung ist, kann nahezu ausschließlich auf die nachlassende Insulinsekretion der pankreatischen Betazellen zurückgeführt werden. Gemäß den gültigen Leitlinien wird daher bei Überschreiten eines HbA_{1c} von 7,0 % unter der Kombination zweier oraler Antidiabetika der Einsatz von Insulin empfohlen [14]. Umstritten und nur unzureichend durch kontrollierte randomisierte Studien geklärt ist die Frage, mit welcher Strategie die Insulintherapie begonnen werden sollte. Hierfür gibt es verschiedene Alternativen, wobei die jeweiligen Patientencharakteristika eine wichtige Entscheidungshilfe für die zunächst gewählte Therapie darstellen (Abb. 3). Sofern das Stoffwechselprofil eines Patienten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte ausweist – allein oder in Kombination mit erhöhten postprandialen Werten –, gibt es gute Argumente für einen Beginn der Insulintherapie mit Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika. Mit Ausnahme von Rosiglitazon und Pioglitazon, deren Einsatz in Kombination mit Insulin weiterhin in Deutschland kontraindiziert ist, kann eine vorbestehende orale Therapie fortgesetzt werden. Diese Strategie ist einfach und somit speziell für ältere Patienten geeignet, erfordert nur eine Insulininjektion täglich und zumeist auch lediglich die Selbstkontrolle der Nüchtern glukose. Die meisten Daten stammen aus älteren Studien, in denen ein NPH-Insulin zusätzlich zu einer vorbestehenden Sulfonylharnstofftherapie verabreicht wurde. Hierdurch ließ sich

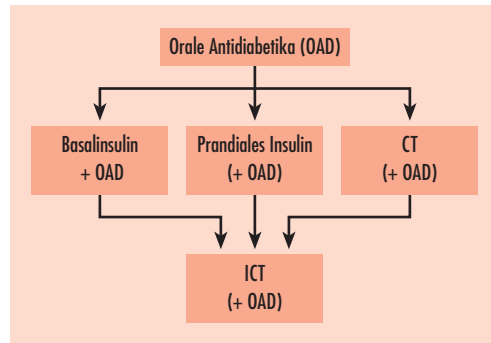


Abb. 3: Strategien für die Initiierung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes.

eine signifikante Absenkung von Nüchternblutzucker und HbA_{1c} erzielen, was mit niedrigerem Insulinbedarf als bei alleiniger Insulintherapie verbunden war [17]. Neuere Studien sprechen für die Vorteile einer Kombination von Basalinsulin und Metformin [29] aufgrund einer deutlichen Einsparung von Insulin und die im Vergleich zu anderen Strategien geringere Gewichtszunahme. Aufgrund der Kontraindikation für Metformin kommt diese Strategie jedoch bei Niereninsuffizienz nicht in Frage.

Seit Zulassung des langwirksamen Insulinanalogons Glargin ist dessen Gabe in Kombination mit oralen Antidiabetika eine Alternative zum NPH-Insulin. Die noch immer oftmals geäußerte Ansicht, Typ-2-Diabetiker würden von der Gabe eines Basalinsulins am Tage und somit auch von der 24stündigen Wirksamkeit des Insulins Glargin nicht profitieren, erscheint vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage nicht mehr haltbar. So fand sich in Kombination von Insulin Glargin mit Glimepirid im Vergleich zu NPH-Insulin eine signifikant stärkere Absenkung des HbA_{1c} sowie ein günstigeres Blutglukoseprofil am Tage [12]. Die morgendliche Gabe von Insulin Glargin erwies sich hinsichtlich der HbA_{1c} -Absenkung als vorteilhaft gegenüber der Injektion vor dem Schlafengehen. Gleichzeitig führt das flachere Wirkprofil von Insulin Glargin zu einem geringeren Risiko für nächtliche Hypoglykämien als unter NPH-Insulin. Diese Beobachtung gewinnt insbesondere vor dem Hintergrund an Bedeutung, daß für das Erreichen eines HbA_{1c} unter 7 % eine konsequente Auf-titration des Basalinsulins erforderlich ist, bis reproduzierbar Nüchternblutglukosewerte um 100 mg/dl erreicht werden [29]. Die Nähe zur Normoglykämie verstärkt jedoch naturgemäß das Risiko für die Hypoglykämie. In einer großen Studie an 756 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern konnte überzeugend

nachgewiesen werden, daß durch konsequente Titration des Basalinsulins das Erreichen eines HbA_{1c} -Zielbereichs unter 7 % mit hoher Therapiesicherheit möglich ist. Bei jeweils gleichem HbA_{1c} war das Risiko für nächtliche und andere Hypoglykämien unter der Gabe von Insulin Glargin stets geringer als unter NPH-Insulin [24].

Die konventionelle Insulintherapie, die zumeist in Form zweimal täglicher Gabe eines Mischinsulins erfolgt, stellte in früheren Jahren die bevorzugt eingesetzte Insulinstrategie bei Typ-2-Diabetes dar. Eine erfolgreiche Therapie setzt hier jedoch einen geregelten Tagesablauf mit konsequenter Einhaltung der Zeiten für Insulininjektionen und Nahrungsaufnahme sowie zudem zumeist die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten voraus, um Hypoglykämien zu verhindern. Die damit wiederum verbundene Gewichtszunahme und die eingeschränkte Flexibilität in der Lebensführung lassen eine konventionelle Insulintherapie für viele Patienten als unvorteilhaft erscheinen. Soll sie doch eingesetzt werden, kann durch Dosisanpassung an den gemessenen Blutzucker und/oder dreimal tägliche Injektionen (z. B. die Mischung von je 50 % Normalinsulin und NPH-Insulin morgens und mittags sowie 25–30 % Normalinsulin bzw. 70–75 % NPH-Insulin abends) ein höheres Maß an Flexibilität erreicht werden. Auch bei der konventionellen Insulintherapie läßt sich durch die Kombination mit oralen Antidiabetika, speziell Metformin, Insulin einsparen. Durch Verwendung von Mischungen, die anstelle von Normalinsulin schnellwirksame Insulinanaloga beinhalten, entfällt ein Spritz-Eß-Abstand bei gleichzeitig geringerem postprandialem Glukoseanstieg. Alle genannten Versuche, die Nachteile der konventionellen Insulintherapie durch geeignete Maßnahmen zu verringern, werfen allerdings die Frage auf, warum nicht eine Umstellung auf eine blutzuckeradaptierte Gabe von schnellwirksamem Insulin zu den Hauptmahlzeiten angestrebt wird.

Die prandiale Gabe von Normalinsulin oder einem schnellwirksamen Insulinanalogon, auch als supplementäre Insulintherapie (SIT) bezeichnet, eignet sich insbesondere für jene Typ-2-Diabetiker, deren Stoffwechsel durch erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte gekennzeichnet ist. Vorteil ist die größere Flexibilität, Nachteil der höhere Aufwand durch die Notwendigkeit häufigerer Selbstkontrollen und Injektionen. Bei intak-

ter Nierenfunktion bietet sich erneut die Kombination mit Metformin an. Kontrovers wird der Einsatz von schnellwirksamen Insulinanaloga, wie Insulin Lispro oder Aspart, im Vergleich zu Normalinsulin im Rahmen dieser Strategie diskutiert. Als Vorteile werden erneut insbesondere der Wegfall des Spritz-Eß-Abstands, der geringere postprandiale Blutzuckeranstieg, die geringere Gewichtszunahme infolge nicht erforderlicher Zwischenmahlzeiten sowie das geringere Hypoglykämierisiko angeführt. Die Datenlage für die beiden letztgenannten Argumente ist jedoch schwach. Gemäß einer aktuellen Metaanalyse ließ sich zudem kein Vorteil schnellwirksamer Insulinanaloga gegenüber Normalinsulin auf den HbA_{1c} nachweisen [27]. Insofern sollte nicht zuletzt vor dem Hintergrund deutlich höherer Kosten der Einsatz schnellwirksamer Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetikern sorgfältig abgewogen und individuell begründet werden. Endpunktstudien mit schnellwirksamen Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.

Sofern unter der prandialen Insulintherapie auch erhöhte Nüchternwerte auftreten, ist im Sinne einer intensivierten Insulintherapie die zusätzliche Gabe eines Basalinsulins zur Nacht erforderlich. Grundsätzlich ist eine intensivierte Insulintherapie indiziert, sofern sich mit anderen, einfacheren Strategien keine befriedigende Stoffwechsellage erzielen läßt. Oberste Priorität hat dabei die Absenkung des HbA_{1c}. Erst bei Erreichen des Zielbereichs < 6,5 % sollten bei Bedarf gezielt die postprandialen Blutzuckerwerte optimiert werden. Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage erscheint zur Zeit eine Bewertung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte als Risikomarker gerechtfertigt. Für die Einstufung als unabhängiger Risikofaktor müßte zunächst in einer Endpunktstudie nachgewiesen werden, daß die Absenkung unabhängig von einer Verminderung des HbA_{1c} günstige Effekte auf harte Endpunkte hat. Diese Daten liegen jedoch bisher nicht vor. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, daß auch die vorhandene Evidenz zum Einsatz der intensivierten Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern der Ergänzung bedarf. Zwar erscheint der Einsatz insbesondere bei Patienten mit schweren Begleit- oder Folgekrankheiten indiziert, die oftmals mit Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika einhergehen. Jedoch existiert mit der DIGAMI-Studie lediglich eine randomisierte Studie, die den Nutzen einer intensivierten Insulin-

therapie bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt nachweisen konnte. Der Überlebensvorteil in dieser Studie über bis zu 3,5 Jahre war jedoch sehr überzeugend: bei einer absolute Verminderung des Mortalitätsrisikos um 11 % müssen nur 9 Patienten gemäß Studienprotokoll behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern. [19]. Als besonders vorteilhaft erwies sich die intensivierete Insulintherapie bei jenen Patienten, die zuvor ein eher niedriges kardiovaskuläres Risiko aufwiesen bzw. noch nicht mit Insulin behandelt waren. Insofern muß zumindest bei Typ-2-Diabetikern nach Myokardinfarkt kritisch hinterfragt werden, warum sich die konsequente Einleitung einer intensivierten Insulintherapie unmittelbar nach Aufnahme in die Klinik und über die Entlassung hinaus bisher in nur relativ geringem Maße durchgesetzt hat.

Fazit

Durch konsequente Therapie des Typ-2-Diabetes lassen sich Folgeschäden verhindern, die Progression vorhandener Folgeschäden aufhalten und die Lebenserwartung der Patienten verlängern. Eine moderne antidiabetische Therapie verfolgt dabei die konsequente Absenkung des HbA_{1c} in einen möglichst niedrigen Zielbereich, sofern das vor dem Hintergrund eines zunehmenden Risikos für Hypoglykämien möglich ist. Das Ziel einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten, noch mehr aber die Optimierung der antidiabetischen Therapie zur Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme müssen noch stärker als bisher Eingang in die differentialtherapeutischen Überlegungen finden. Nicht zuletzt haben die Ergebnisse der STENO-2-Studie überzeugend vermitteln können, daß der Königsweg in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes speziell bei Patienten mit vorhandenen Folgeschäden auch die Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie sowie die Thrombozytenaggregationshemmung beinhaltet [13].

Literatur

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352 (9131):854–865.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2

- diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837–853.
3. Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2002;96 Suppl 2:1–23.
 4. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ: Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22(5):331–339.
 5. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL: Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):579–584.
 6. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL: The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004;164(9):994–1003.
 7. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286(10):1218–1227.
 8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486–494.
 9. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121(12):928–935.
 10. Diamant M, Heine RJ: Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;63(13):1373–1405.
 11. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration: Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18(6):483–488.
 12. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU; 4001 Study Group: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(12):952–959.
 13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383–393.
 14. Häring H, Joost H, Laube H, Matthaëi S, Meissner H, Panten U, et al. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. *Diab Stoffw* 2003;12 Suppl 2: 13–31.
 15. Hauner H, Hamann A, Husemann B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, et al. Evidenzbasierte Leitlinie – Prävention und Therapie der Adipositas. *Diab Stoffw* 2003;12 Suppl 2:33–46.
 16. Holman RR, Cull CA, Turner RC: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U. K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22(6):960–964.
 17. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM: Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156(3):259–264.
 18. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548–2556.
 19. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314(7093):1512–1515.
 20. Manley SE, Stratton IM, Cull CA, Frighi V, Eeley EA, Matthews DR, Holman RR, Turner RC, Neil HA; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Effects of three months' diet after diagnosis of Type 2 diabetes on plasma lipids and lipoproteins (UKPDS 45). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabet Med* 2000;17(7):518–523.
 21. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38(4):1008–1017.
 22. Padwal R, Li SK, Lau DC: Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(12):1437–1446.
 23. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM; Repaglinide vs. Nateglinide Metformin Combination Study Group: Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003;26(7):2063–2068.
 24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–3086.
 25. 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* 2003;(2):CD002967.
 26. Scheen AJ: Current management strategies for co-existing diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63(12):1165–1184.
 27. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR: Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003287.
 28. van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ: Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(10):1744–1749.
 29. Yki-Jarvinen H: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):758–767.

Verfasser

Priv.-Doz. Dr. A. Hamann
Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Deutschland
und
Diabetes-Klinik Bad Nauheim
Terrassenstraße 8
61231 Bad Nauheim
Deutschland