

Wann welche Metformin-Kombination?

Orale Antidiabetika heute

Mit der Entwicklung neuer OAD ist die Zahl der Therapieoptionen bei Diabetes deutlich gestiegen: Sechs Substanzgruppen stehen heute für die orale medikamentöse Diabetesbehandlung zur Verfügung. Hier eine Übersicht über die gängigen OAD und ihre primären Wirkmechanismen sowie zum konkreten Vorgehen in der Gesamttherapie.

Pathogenetisch ist der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) charakterisiert durch Betazell dysfunktion und Insulinresistenz. Beide Mechanismen haben eine Erhöhung der Blutglucose zur Folge. Heute stehen mit den Biguaniden, Sulfonylharnstoffen (SH), Gliniden, Glitazonen, α -Glucosidase-Inhibitoren und Gliptinen sechs verschiedene Substanzgruppen für die orale medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die gängigen Substanzen und ihren primären Wirkmechanismus, während Abbildung 1 eine Übersicht zum konkreten Vorgehen gibt.

Mit der Entwicklung neuer Klassen von oralen Antidiabetika (OAD) zur Ergänzung der seit langem existierenden Therapien, wie Lifestyleänderungen, Insulin, Sulfonylharnstoffe (SH) und Metformin ist die Zahl der in der Behandlung des T2DM möglichen Therapieoptionen deutlich verbessert worden. Ob allein oder in Kombination eingesetzt, haben die Wahlmöglichkeiten für Ärzte und Patienten die Unsicherheiten in Bezug auf die bestmögliche Therapieform erhöht. Im Folgenden werden die verschiedenen OAD besprochen. Bewusst werden Insuline und «Glucagon like peptide»-1-Analoga nicht berücksichtigt.

Biguanide

Biguanide reduzieren primär die hepatische Gluconeogenese und verbessern damit die Nüchternblutglucose. Weiter verbessern sie auch die Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen. In der Schweiz steht heute aus dieser Substanzklasse nur noch Metformin zur Verfügung. Mit einer Metformintherapie lässt sich das HbA_{1c} typischerweise um 1-2 % senken. Durch Reduktion der hepatischen VLDL-Synthese werden die Triglyzeride um 10-20% gesenkt. Gesamt- und HDL-Cholesterin werden kaum beeinflusst.

Auf Grund der langjährigen klinischen Erfahrung und der günstigen Wirkung auf die Entwicklung makrovaskulärer Ereignisse ist heute Metformin das OAD erster Wahl. Im Lichte der existierenden Langzeitstudien gilt dies vor allem für adipöse Patienten mit Diabetes, doch auch bei Nicht-Adipösen wirkt Metformin in ähnlichem Mass blutzuckersenkend.

Im Gegensatz zu den SH und den Glitazonen führt Metformin nicht zu Gewichtszunahme und in Monotherapie nicht zu Hypoglykämien. Als Nebenwirkungen können Diarrhoe, Flatulenz, Inappetenz, Nausea und selten ein metallischer Geschmack im Mund auftreten. Weiter interferiert Metformin mit der Absorption von Vitamin B12 und kann zu entsprechendem Mangel führen. Dabei sind Anämien selten. Bei Verdacht auf eine diabetische Neuropathie sollte differentialdiagnostisch aber ein Vitamin B12 Mangel ausgeschlossen

werden. Metformin sollte möglichst in der heute empfohlenen Dosis von 2x1 g/Tag (bei sehr Adipösen allenfalls etwas höher) verabreicht werden. Zur Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen empfiehlt es sich, die Dosis langsam zu steigern: Idealerweise beginnt man mit 500mg am Abend; alle 7-14 Tage kann danach die Dosis um 500mg/Tag (bis zu 2x1g/Tag) gesteigert werden.

Gefürchtete Nebenwirkung der Biguanide ist die Laktatazidose, welche jedoch unter Metformin bei Beachtung der Kontraindikationen eine Rarität ist. Metformin führt sowohl nüchtern wie postprandial zu einem leichten Laktatanstieg, wahrscheinlich bedingt durch einen Metformin-induzierten Abbau von Glucose zu Laktat in der Darmschleimhaut. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder erhöhtem Laktatanfall kann es zur Laktatazidose kommen. Die Kontraindikationen sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Sulfonylharnstoffe

Das Wirkprinzip ist bei allen SH gleich. Unterschiede der verschiedenen Substanzen zeigen sich jedoch bezüglich Metabolismus, Bildung aktiver Metaboliten, Halbwertszeit und Wirkdauer. SH schliessen den ATP-abhängigen Kalium-Kanal der β -Zellen. Über die folgende Depolarisation der Zellmembran und einen Kalziumeinstrom kommt es zur Insulinausschüttung. Voraussetzung für einen Effekt der SH ist eine genügende und funktionstüchtige β -Zellmasse. SH bewirken primär eine Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte, die Nüchternblutzuckerwerte werden typischerweise weniger beeinflusst. Die HbA_{1c}-Senkung liegt im Bereich von 1-2%. Den grössten



Prof. Dr. med. Peter Diem, Bern

TAB. 1	Übersicht orale Antidiabetika
	Insulinsekretagoga = verbessern die Insulinsekretion der β-Zelle <ul style="list-style-type: none"> ▶ Sulfonylharnstoffe (siehe Tab. 3) ▶ Glinide: Nateglinid (Starlix®), Repaglinid (Novonorm®) ▶ Gliptine: Sitagliptin (Januvia®), Vildagliptin (Galvus®), Saxagliptin (Onglyza®)
	Biguanide = reduzieren primär die hepatische Glucoseproduktion <ul style="list-style-type: none"> ▶ Metformin (Glucophage®, diverse Generika-Kombinationspräparate mit SH, Gliptinen oder Glitazonen)
	Insulinsensitizer (Glitazone) = reduzieren die Insulinresistenz <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pioglitazon (Actos®)
	α-Glucosidase-Hemmer = verzögern die intestinale Glucoseresorption <ul style="list-style-type: none"> ▶ Acarbose (Glucobay®) ▶ Miglitol (Diastabol®)

TAB. 2 Kontraindikationen der Metformingabe

- ▶ Eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin beim Mann >132 µmol/l, bei der Frau >124 µmol/l
- ▶ Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz, die zu einer zentralen Hypoxie oder peripheren Durchblutungsstörung einführen können (z.B. Herzinfarkt, COPD)
- ▶ Schwere Infektion (Sepsis), welche zur Gewebshypoxie führen kann
- ▶ Hepatopathie: Transaminasenerhöhung >3x die Norm, pathologische Funktionsteste
- ▶ Alkoholabhängigkeit inkl. binge drinking
- ▶ Bei i.v. Röntgenkontrastmittel-Gabe (Koronarographie!), Pause bis 2 Tage nach der Untersuchung (normales Kreatinin)
- ▶ Perioperativ: Metformin sollte erst wieder bei Kreislaufstabilität eingesetzt werden
- ▶ Schwangerschaft und Stillen gelten als Kontraindikationen (Ausnahme: beim PCO-Syndrom wird Metformin allerdings auch in der Schwangerschaft eingesetzt)

TAB. 3 Sulfonylharnstoffe

- ▶ **Glibenclamid**, max. 2x10 mg/Tag
Daonil® Tbl. 5 mg
Euglucon® Tbl. 5 mg
Semi Daonil® Tbl. 2.5 mg
Semi Euglucon® Tbl. 2.5 mg
Verschiedene Generika
- ▶ **Glibornurid**, max. 75 mg in 2 Dosen
Glutril® Tbl. 25 mg
- ▶ **Gliclazid**
Diamicon® Tbl. 80 mg, max. 2x160 mg/Tag
Diamicon® MR Tbl. 30 mg, 1–4 Tbl. Morgens
Verschiedene Generika
- ▶ **Glimepirid**
Amaryl® Tbl. 1–4 mg, max. 6 mg morgens
Verschiedene Generika
- ▶ **Glipizid**
Glibenese® Tbl. 5 mg, max. 3x5 mg/Tag

Effekt auf die nächtliche Gluconeogenese und somit auf den Nüchternblutzuckerwert zeigen die SH mit der längsten Halbwertszeit (wie zum Beispiel Glibenclamid, Glimepirid oder Gliclazid MR). Die lange Halbwertszeit geht bei Glibenclamid einher mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien. Unter Glimepirid und Gliclazid treten Hypoglykämien seltener auf.

Zu beachten sind Medikamente und Substanzen, welche die Wirkung der SH durch Hemmung des Abbaus verstärken. Thiazid-diuretika sind Kalium-Kanal-Öffner und hemmen den Effekt der SH, so dass bei einer höher dosierten diuretischen Therapie die Dosis der SH oft leicht erhöht werden muss. Bei den gängigen, niedrig dosierten Thiaziddiuretikatherapien von 12.5–25 mg/Tag kommt es nur selten zu einem relevanten Blutzuckeranstieg.

Weitere Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen, Hautreaktionen (wie Photosensitivität), Transaminasenerhöhung und Gewichtszunahme.

Eine Dosisanpassung der SH sollte alle 1-2 Wochen erfolgen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die SH und ihre Dosierungen.

Ein maximales Ausdosieren der SH lohnt sich nur selten, denn mit der Hälfte der Maximaldosis können meist schon circa 80% des maximalen Therapieeffektes erzielt werden.

Als Kontraindikationen für den Einsatz von SH gelten Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit und Hepatopathie. Gliclazid (Diamicon®) hat eine kurze Halbwertszeit und kann unter engmaschiger Kontrolle der Nieren- und Leberparameter auch bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance >40 ml/min) eingesetzt werden.

Glinide

Glinide führen wie die SH zu einer erhöhten Insulinsekretion durch Bindung an den SH-Rezeptor des ATP-abhängigen Kalium-Kanals. Die Insulinsekretion erfolgt im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen rascher und dauert kürzer. Glinide beeinflussen insbesondere die postprandiale Hyperglykämie und wirken weniger auf den Nüchternblutzucker. Die Glinide werden deshalb zu den Mahlzeiten verabreicht, dabei ist die Hypoglykämiegefahr gering. Wird eine Mahlzeit ausgelassen, sollte auch das Glinid entsprechend weggelassen werden.

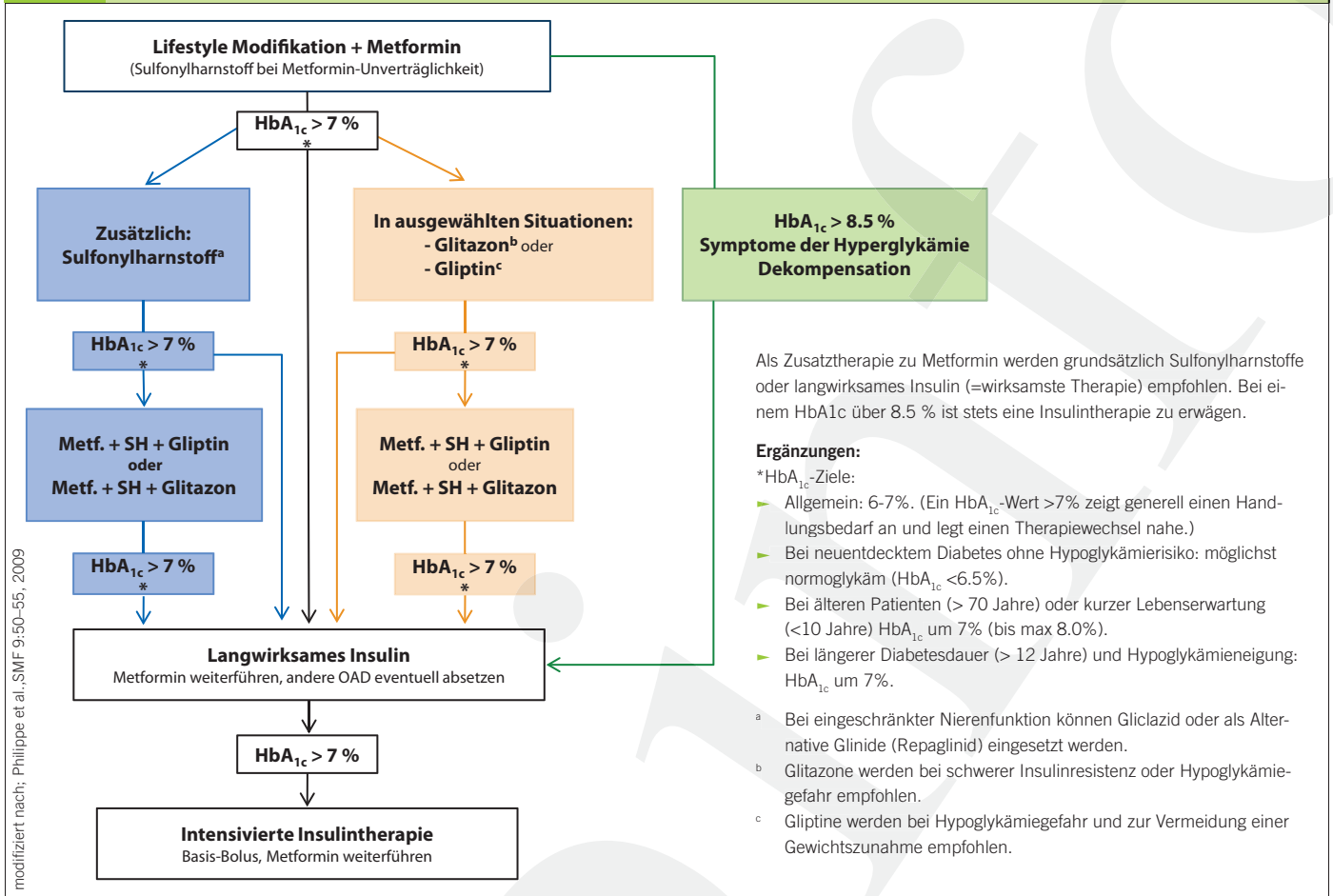
Die aktuell erhältlichen Glinide sind Nateglinid (Starlix®, Tbl. à 60 mg und 120 mg, max. 3x120 mg/Tag) und Repaglinid (Novonorm® Tbl. à 0,5 mg, 1 mg und 2 mg, max. 3x4 mg/Tag). In Bezug auf die HbA1c-Senkung sind die Glinide gleich oder tendenziell etwas schwächer als die SH. Dabei scheint Nateglinid eher etwas schwächer zu wirken als Repaglinid (HbA1c-Senkung 1.0% versus 1.5% nach 16 Wochen Therapie). Falls die Glinide nur zu den Mahlzeiten eingenommen werden, ist die Hypoglykämiegefahr gering, was einen Vorteil gegenüber den SH darstellt. Allerdings sind die Therapiekosten unter den Gliniden wesentlich höher.

Die Glinide können bei T2DM als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Glitazonen und α-Glucosidase-Hemmern eingesetzt werden. Eine Kombination mit einem Bedtime-Insulin kann ebenfalls Sinn machen. Die Kombination mit einem SH ist jedoch aufgrund des gleichen Wirkmechanismus nicht indiziert, auch ist bei Therapieversagen der Wechsel von einem SH auf ein Glinid nicht zu empfehlen. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit und schwere Niereninsuffizienz. Glinide wurden initial als sicher auch bei schwerer Niereninsuffizienz beurteilt. Inzwischen sind vor allem unter Nateglinid Fälle mit schweren Hypoglykämien beschrieben worden. Wir empfehlen deshalb, die Glinide bei Niereninsuffizienz mit Kreatininclearance < 40ml/min nicht einzusetzen.

Glitazone (Thiazolidinedione)

Glitazone wirken als Insulinsensitizer und verbessern vor allem die periphere Insulinresistenz. Sie binden selektiv an den Peroxisome-Proliferator-Aktivator Receptor γ (PPARγ). Infolge der Reduktion der peripheren Insulinresistenz kommt es zu einer Senkung der Nüchtern- wie auch der postprandialen Blutglucose. HbA1c verbessert sich unter einer Monotherapie um 1-1.5%. Häufig ist eine Gewichtszunahme von 2-4 kg in 6 Monaten zu verzeichnen. Die Gewichtszunahme ist einerseits durch Vermehrung des subcutanen (nicht viszeralen!) Fettgewebes bedingt. Bei 4-6% der behandelten Patienten kommt es zudem zur Flüssigkeitsretention mit Ausbildung von peripheren Oedemen und Herzinsuffizienz. Die Flüssigkeitsretention spricht nur schlecht auf eine diuretische Therapie an, verschwindet jedoch mit dem Absetzen des Glitazons wieder. Die Glitazone können als Monotherapie oder in Kombination mit SH,

ABB. 1 Schema zur Behandlung des T2DM



Gliniden, Metformin, Gliptinen oder Insulin eingesetzt werden. Bezüglich der Kombinationstherapie mit Insulin ist Vorsicht geboten, denn verschiedene Studien zeigten mit Insulin eine Zunahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz. Glitazone sollten bei Patienten mit Insulintherapie und Herzinsuffizienz NYHA III-IV nicht eingesetzt werden. Regelmässige klinische Kontrollen sind bei gleichzeitiger Insulintherapie dringend indiziert. Allenfalls kann die BNP-Bestimmung von Nutzen sein.

Als weitere Kontraindikation gilt die Hepatopathie. Während die PROactive-Study für Pioglitazon eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Endpunkte wie Gesamt mortalität, Myokardinfarkt und Stroke von 16% ergab, fand eine Meta-Analyse unter Rosiglitazon ein um 43% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt. Auf Grund des ungünstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils wurde Rosiglitazon vom Markt genommen.

Als Problem der Glitazone kristallisiert sich zunehmend eine negative Wirkung auf die Knochendichte heraus. Sowohl unter Rosiglitazon wie auch unter Pioglitazon treten bei postmenopausalen Frauen vermehrt osteoporotische Frakturen auf. Die Vorteile der Glitazonthherapie – heute nur mit Pioglitazon (Actos®) 15-45 mg 1x täglich möglich – wie gute Blutzuckersenkung bei geringem Hypoglykämierisiko müssen bei der Indikationsstellung gegen die möglichen Nachteile wie Gewichtszunahme, Herzinsuffizienz und Frakturen gut abgewogen werden. Pioglitazon sollte nur bei ausgewählten Patienten mit spezieller Indikation (wie z.B. Berufsverbot beim Ein-

satz von Medikamenten, welche Hypoglykämien auslösen können) verabreicht und bei Auftreten von Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit (keine Verbesserung des HbA_{1c} innerhalb von 6 Monaten) wieder abgesetzt werden.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Zu dieser Medikamentengruppe gehören Acarbose (Glucobay®) und Miglitol (Diastabol®). Diese Medikamente hemmen vom Duodenum bis ins Ileum die α-Glucosidase, welche die komplexen Kohlenhydrate in Monosaccharide spaltet. Die Resorption der Kohlenhydrate wird dadurch verzögert und insbesondere die postprandialen Blutzuckerwerte steigen weniger stark an (um bis zu 3.5 mmol/l), was sich in einer Reduktion des HbA_{1c} von 0.5–1.0% niederschlägt. Neben der Blutzuckersenkung hatten diese Medikamente auch einen günstigen Effekt auf die Lipide. (Erhöhung des HDL-Cholesterins und Senkung des LDL-Cholesterins).

Die α-Glucosidase-Inhibitoren können beim T2DM mit allen anderen OAD und mit Insulin kombiniert und auch beim Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt werden. Kontraindikationen sind eine schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <25 ml/min), Schwangerschaft, Stillzeit und chronische Darmerkrankungen. Als Nebenwirkungen sind vor allem Flatulenz und Diarrhoe bekannt. Die Symptome sind meist mild, führen jedoch häufig zum Absetzen des Medikamentes. Eine langsame Dosissteigerung alle 4-6 Wochen kann die Verträglichkeit verbessern. Weiter wurden unter α-Glucosidase-

Hemmertherapie Transaminasenerhöhungen beschrieben. Die üblichen Dosierungen der α -Glucosidase liegen für die Acarbose bei 3x50–100 mg/Tag (max 3x200 mg/Tag) und für Miglitol bei 3x50–100 mg/Tag.

Gliptine

Es ist schon lange bekannt, dass beim T2DM die initiale prandiale Insulinausschüttung verzögert geschieht, was erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte zur Folge hat. Mitverantwortlich für eine rasche prandiale Insulinausschüttung sind die sogenannten Inkretine, welche bei der Nahrungsaufnahme in der Darmwand gebildet werden. Sie aktivieren die β -Zellen und fördern damit die Insulinausschüttung. Andererseits wirken sie auch auf die β -Zellen und hemmen, so dass die Gluconeogenese die Glucagonausschüttung in der Leber reduziert wird. Die Inkretine werden rasch durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) enzymatisch inaktiviert. Beim T2DM ist die Inkretinsekretion insbesondere von Glucagon like Peptide-1 (GLP-1) reduziert, was die verzögerte prandiale Insulinantwort zumindest teilweise erklärt.

Gliptine verbessern sowohl die Nüchtern- wie auch die postprandialen Blutzuckerwerte. Die HbA_{1c}-Senkung unter einer Monotherapie liegt bei 0.8-1%. Die Wirkung der Gliptine ist abhängig vom Glucosespiegel, so dass es bei einer Monotherapie nicht zu Hypoglykämien kommt. Zudem sind sie gewichtsneutral im Gegensatz zu den SH, was die höheren Tagestherapiekosten etwas relativiert. Generell werden die DPP-4-Hemmer gut toleriert. Selten treten als Nebenwirkungen Nausea, Bauchschmerzen und Erhöhung der Leberwerte auf. Möglich sind Kombinationstherapien mit Metformin, SH sowie Pioglitazon. Gliptine sind in der Schweiz in Kombination mit Insulin noch nicht zugelassen.

Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit und Transaminasenerhöhung von >3x die Norm. Bezüglich Niereninsuffizienz sind die Daten unterschiedlich: Vildagliptin sollte bei einer Kreatininclearance von <50ml/min nicht eingesetzt, Sitagliptin kann auch bei terminaler Niereninsuffizienz und Hämodiylase verabreicht werden mit entsprechender Dosisreduktion. Die übliche Dosierung für Sitagliptin beträgt 1x100mg/Tag (oder 2x50mg in Kombinationspräparaten), diejenige für Vildagliptin ist 1 bis 2x50 mg/Tag und diejenige für Saxagliptin 1x2.5-5 mg/Tag.

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus

Unabhängig von der Wahl der medikamentösen Therapie sind Lifestyleänderungen unabdingbare Voraussetzungen für eine Erfolg versprechende Diabeteskontrolle. Sie beinhalten eine ausgewogene, gesunde Ernährung und regelmässige körperliche Aktivitäten moderater Intensität. Die Ernährungs- und Diabetesberatungen vermitteln fundiertes Wissen über die Erkrankung, Verhaltensmassnahmen in kritischen Situationen wie Hypoglykämien. Dieses Angebot sollte zum Wohle des Patienten genutzt werden. Die Blutzuckerselbstmessung ist auch beim T2DM ohne Insulinbehandlung zur Therapiekontrolle sinnvoll. HbA_{1c} gibt zwar einen Anhaltspunkt über die durchschnittliche Diabeteseinstellung. Doch Tagesprofile können helfen, spezifische Probleme bei der Blutzuckereinstellung aufzudecken und Therapieentscheide zu erleichtern. Es ist anzumerken, dass bei Diabetikern, welche nicht mit Insulin behandelt werden, in der Schweiz von den Krankenkassen nur 400 Blutzuckerteststreifen/Jahr übernommen werden. Menschen mit T2DM zu vermehrter körper-

licher Aktivität zu bewegen, kann besonders schwierig sein. Das DIAfit-Programm, welches mittlerweile an verschiedenen Orten in der Schweiz angeboten wird und körperliche Aktivitäten in Gruppen, Ernährungs- und Krankheitslehre beinhaltet, kann dabei Unterstützung bieten. Weitere Informationen finden sich auf www.diafit.ch.

Ist eine medikamentöse Therapie notwendig, so empfiehlt sich als erste Wahl die Gabe von Metformin. In einem weiteren Schritt ist die Kombination mit einem SH oder mit Insulin gut belegt und sinnvoll. Kombinationen von Metformin mit allen anderen Substanzklassen sind prinzipiell möglich und wie beschrieben in speziellen Situationen und unter entsprechenden Kontrollen durchaus eine Alternative zu den SH. Eine Übersicht zum konkreten Vorgehen gibt Abbildung 1.

Die Bedeutung einer guten Blutzuckereinstellung für die Reduktion des Risikos diabetische, mikroangiopathische Spätkomplikationen zu entwickeln, ist unbestritten. Damit die erhöhte makrovaskuläre Komplikationsrate beim T2DM reduziert werden kann, muss die blutzuckersenkende Therapie meist von antihypertensiven und lipidsenkenden Massnahmen sowie der Gabe von Salicylaten begleitet werden (multifunktionaler Therapieansatz).

Prof. Dr. med. Peter Diem

PD Dr. med. Christoph Stettler

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung
Inselspital/Universitätsspital, 3010 Bern
peter.diem@insel.ch

Dr. med. Silvia Schwab

Med Klinik, Spital Region Oberaargau
4901 Langenthal

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Lifestyle Modifikationen (ausgewogene, gesunde Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität) sind unabdingbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Diabeteskontrolle.
- ◆ Ernährungs- und Diabetesberatungen vermitteln das notwendige Wissen und sollten von den Patienten genutzt werden.
- ◆ Falls eine medikamentöse Therapie unabdingbar wird, empfiehlt sich als erste Wahl die Gabe von Metformin.
- ◆ Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin sind gut belegt und sinnvoll.
- ◆ Metformin kann prinzipiell mit allen Substanzklassen (z.B. Glitazon oder Gliptin) kombiniert werden. In ausgewählten Situationen können diese Kombinationen unter speziellen Kontrollen durchaus eine Alternative zu den Sulfonylharnstoffen darstellen.
- ◆ Eine gute Blutzuckereinstellung ist massgebend für die Reduktion des Risikos diabetische, mikroangiopathische Spätkomplikationen zu entwickeln.
- ◆ Zur Reduktion der makroangiopathischen Komplikationsrate sind neben der Blutzuckersenkung, meist antihypertensive und lipidsenkende Massnahmen und die Gabe von Salicylaten notwendig.

Literatur:

1. Weyer C, Begardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretion dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787.
2. Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066.
3. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249.
4. UKPDS Group. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83.
5. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:1557.
6. Wu MS, Johnston P, Sheu WHH, et al. Effect of Metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:1.
7. Philippe J, Brändle M, Carrel J, Diem P, Keller U, Kuntschen F, Ruiz J, Stahl M, Weissenberger B, Spinass GA: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). *Schweiz Med Forum* 2009;9:50.
8. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of Metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *JCEM* 1991;73:1294.
9. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, chief laboratory attendant, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
10. Stang M, Wysowski DK, Butler Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes care* 1999;22:925.
11. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, Metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994;30:187. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951.
12. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737.
13. Gribble FM, Reimann F. Sulfonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875.
14. Korytkowski MT. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. *Pharmacotherapy* 2004;24:606.
15. Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of gliburid (glibenclamid) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994;17:1026.
16. Bressler P, DeFronzo RA. Drugs and diabetes. *Diabetes Reviews* 1994;2:52.
17. Harper R, Ennis CK, Heaney AP, et al. A comparison of the effects of low and conventional-dose thiazide diuretics on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:853.
18. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinid alone and in combination with Metformin improves glycemic control by reducing meal-time glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660.
19. Rosenstock J, Hassmann DR, et al. Repaglinide versus Nateglinide monotherapy. *Diabetes Care* 2004;27:1265-70.
20. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *NEJM* 2004;351:1106.
21. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350.
22. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941.
23. Ogawa S, Takeuchi K and Ito S. Plasma BNP Levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *JCEM* 2003;88:3993.
24. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25:815.
25. Dormandy JA, Charbonnel B et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Event) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279.
26. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007;356:2457.
27. Home PD, Pocock SJ et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD). *Lancet* 2009;373:2125.
28. Kahn SE, Zinman B et al. Rosiglitazone-Associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2008;31:845.
29. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:129.
30. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928.
31. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24 week monotherapy with acarbose, Metformin or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II study. *Am J Med* 1997;103:483.
32. Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:248.
33. Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29(1):46.
34. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2009;5:262.
35. Aschner P, Kipnes MS, Luncelford JK et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:2632.
36. Pi-Syner F et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132.
37. Raz I, Henefeld M, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2546-71
38. Schweizer A et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over one year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24: 955.
39. Allemann S, Houriet J, Diem P, Stattler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res & Op* 2009; 25:2903
40. DCCT Research Group: The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
42. 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: 383-393.
43. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *NEJM* 1996;334:574.
44. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951.