

Diabetes und Menopause

Zusammenhänge und Management

In der Lebensmitte beginnen sich vermehrt Risikofaktoren anzusammeln, welche oftmals zu chronischen Krankheiten mit schweren Langzeitfolgen, Einschränkung der Lebensqualität und verfrühten Todesfällen führen: Diabetes mellitus Typ 2 zum Beispiel. Der Eintritt der Menopause führt bei einer Mehrzahl der Frauen zu zusätzlichen Beschwerden und metabolischen Umwälzungen. Eine Hormontherapie kann wirksam viele klimakterische Symptome lindern. Kann diese auch vor Diabetes schützen und sich bei bestehendem Diabetes günstig auf den Glukosestoffwechsel auswirken?

URSULA GOBRECHT-KELLER



Ursula Gobrecht-Keller

Diabetes mellitus (im Folgenden Diabetes genannt) hat eine Prävalenz von 10% in der westlichen Erwachsenenbevölkerung (davon 10% Typ-1-Diabetes mellitus = T1DM und 90% Typ-2-Diabetes = T2DM), und eine weitere Zunahme ist aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der grassierenden Zunahme der Adipositas zu erwarten. Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zeigen auf, dass Diabetes eine der Hauptursachen für Erblindungen, Nierenversagen, Herzinfarkte, Schlaganfälle sowie Amputationen der unteren Gliedmassen ist. Im Jahr 2019 wurden weltweit schätzungsweise 2 Millionen Todesfälle direkt durch Diabetes und diabetesbedingte Nierenerkrankungen verursacht. Diese Zahlen sind deshalb bedrückend, weil T2DM ein vermeidbares Leiden ist. Zu den Faktoren, die zur Entstehung von T2DM beitragen, gehören Übergewicht und mangelnde Bewegung, welche bei genetischer Veranlagung für den Einzelnen ausgeprägtere Folgen haben. Um Frauen (und auch Männern!) eine gute Lebensqualität bis ins hohe Alter zu erhalten und chronische Krankheit zu vermeiden, sollte also ein Diabetes idealerweise vermieden oder zumindest verzögert werden. Kommt es dennoch zur Diabeteserkrankung, sind zunächst die frühzeitige Diagnose und dann die optimale Betreuung der Patienten wichtig,

um Langzeitschäden und Todesfälle durch Diabetes zu vermeiden.

Kritische Korrelation ab Menopause

Die Menopause hingegen ist ein natürlicher Prozess, welchen jede Frau früher oder später durchläuft (mittleres Durchschnittsalter in der Schweiz: 51,4 Jahre). Aufgrund der nach wie vor ansteigenden Lebenserwartung (2021 Frau in der Schweiz: Lebenserwartung bei Geburt 85,7 Jahre) steigt auch die Anzahl der Jahre, welche eine Frau in der Postmenopause verbringt. Bei steigender Diabetesinzidenz erhöht sich so die Anzahl der postmenopausalen Diabetikerinnen stetig.

Postmenopausale Diabetikerinnen haben ein höheres Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) als altersgleiche Männer mit Diabetes. Postmenopausale Frauen mit T1DM oder T2DM haben eine 2- bis 3-mal höhere Gesamtmortalität und CVD-spezifische Mortalität als postmenopausale Frauen ohne Diabetes, unabhängig von der ethnischen Herkunft (1).

Postmenopausale Frauen mit Diabetes haben zudem ein höheres Frakturrisiko als Frauen ohne Diabetes gleichen Alters, und zwar unabhängig von der Knochendichte. Chronische Inflammation, Sarkopenie, Glukosetoxizität auf die Knochenmatrix und mikrovaskuläre Komplikationen (erhöhte Sturzneigung) sind mögliche Vermittler des erhöhten Frakturrisikos bei Diabetes mellitus (2).

Die folgenden Fragen stellen sich: Gibt es einen Einfluss von Diabetes auf den Zeitpunkt der Menopause? Beeinflusst andererseits der Zeitpunkt der Menopause das Auftreten eines Diabetes? Was für Effekte hat eine menopausale Hormontherapie? Kann sie gar vor Diabetes schützen? Schadet oder nutzt sie der Diabetikerin? Was gilt es alles zu beachten beim Management der diabetischen Menopause-Patientin?

Merkmale

- **Die Einnahme von menopausaler Hormontherapie** ist mit einem verringerten Risiko für T2DM im späteren Leben verbunden.
- **Eine Hormontherapie wirkt sich günstig** auf den Glukosestoffwechsel aus, sowohl bei Frauen mit als auch bei Frauen ohne T2DM.
- **Nach sorgfältiger Abschätzung der kardiovaskulären Risiken** darf die Diabetikerin eine Hormontherapie einnehmen.
- **Bei Betreuung der postmenopausalen Diabetikerin** gilt es, besonders gut auf eine optimale Stoffwechsel-, Herz-Kreislauf- und Knochengesundheit zu achten.

Auf diese Fragen soll in dieser Übersicht eingegangen werden.

Führt Diabetes zu früherem Eintritt der Menopause?

Beim T1DM weisen einige Daten darauf hin. Folgende pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, welche eine vorzeitige Alterung des Ovars auslösen: Frauen mit T1DM haben ein erhöhtes Risiko für autoimmune Zerstörung von Ovargewebe. Möglicherweise führt zudem eine suboptimale Blutzuckereinstellung bei Frauen mit T1DM oder T2DM zu mikrovaskulären Schäden in den Ovarien. Schliesslich wurde eine schlechte Blutzuckerkontrolle auch mit einem frühen Abbau von Follikeln bei Frauen mit T1DM in Verbindung gebracht, was die Alterung der Eierstöcke weiter beschleunigt (3).

Andere Studien bestätigen den verfrühten Eintritt der Menopause bei T1DM allerdings nicht. Insgesamt scheint ein früherer Eintritt in die Menopause eher dann stattzufinden, wenn frühzeitig mikrovaskuläre Schäden vorhanden sind bei T1DM (Retinopathie und Nephropathie) (4). Die mögliche Vermeidung einer frühen Menopause ist ein weiterer guter Grund für T1-Diabetikerinnen, eine optimale Blutzuckereinstellung zu erreichen!

Der Effekt eines T2DM auf den Eintrittszeitpunkt der Menopause konnte bislang nicht geklärt werden. Die Daten sind widersprüchlich, zudem möglicherweise verfälscht durch die bei T2DM oftmals ebenfalls bestehende Adipositas, welche assoziiert ist mit späterem Eintritt in die Menopause.

Steigt in der Postmenopause das Risiko für Typ-2-Diabetes?

In früheren Studien wurde postuliert, dass das Auftreten von T2DM in der Postmenopause lediglich mit dem chronologischen Alter in Zusammenhang steht. Mittlerweile gibt es aber klare Hinweise, dass die Hormonveränderungen, welche mit der Alterung der Eierstöcke und der Menopause einhergehen, zusätzlich die Inzidenz der glykämischen Dysregulation erhöhen (5). Östrogen spielt bei der Regulierung der Glukosehomöostase und des Energiestoffwechsels eine wichtige Rolle. Überzeugende Evidenz gibt es bei Frauen mit vorzeitiger Menopause (< 40 Jahre) und früher Menopause (< 45 Jahre), welche beide klar mit einem erhöhten Risiko für T2DM im späteren Leben verbunden sind. Es lohnt sich hier ein Blick auf die metabolischen Veränderungen in der Menopausentransition:

Körperzusammensetzung und Energiehaushalt

Metabolische Veränderungen in der Menopause wie Verringerung der Fettoxidation und Rückgang des Energieverbrauchs begünstigen die Zunahme des Gesamtkörperfetts und insbesondere des viszeralen

Fetts bei gleichzeitiger Abnahme der fettfreien Masse (Muskel). Daten aus der SWAN-Studie zeigten eine Zunahme der viszeralen Fettmasse von 8,2% gegenüber dem prämenopausalen Zustand (6). Eine Metaanalyse von 2017 zeigte eine Zunahme des Taillenumfangs (+4,12 cm) und des BMI (+0,94 kg/m²) während des Übergangs zur Menopause (7). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt nach der Menopause stark an und liegt zwischen 30 und 70% verglichen mit 14 bis 45% bei Frauen im gebärfähigen Alter (8).

Veränderung der Insulinwirkung

Überschüssiges Fettgewebe produziert Zytokine und andere Faktoren, welche die periphere Insulinresistenz erhöhen und zu einer geringgradigen systemischen Entzündung führen. Die Muskelmasse ist ebenso ein wichtiger Regulator der Insulinsekretion und ihre Abnahme wirkt sich ungünstig aus. Die Postmenopause geht mit einer Zunahme der Bioverfügbarkeit von Androgenen als Folge der Abnahme der Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber einher; diese tragen zur Insulinresistenz bei. Im Tierversuch kommt es bei Nagetieren nach beidseitiger Ovariectomie zu Fettleibigkeit, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz durch gestörte β -Zell-Funktion im Pankreas, welche durch exogene Östrogengabe reversibel ist (9).

Insgesamt kommt es in der Menopause vermehrt zur Insulinresistenz, zu verminderter Insulinsekretion und verstärktem hepatischem Insulinabbau. Ist die Bauchspeicheldrüse mit der Zeit nicht mehr in der Lage, den erhöhten Bedarf an Insulin zu decken, kommt es zu T2DM.

Kann eine menopausale Hormontherapie (MRT) präventiv wirken?

Die höchste Inzidenz von Diabetes tritt bei Frauen nach der Menopause auf, welche bekannterweise mit einem massiven Östrogenabfall einhergeht. Östrogen spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Glukosehomöostase und des Energiestoffwechsels. Kann also eine Östrogengabe eine Diabeteserkrankung verzögern oder verhindern?

Die Menopausale Hormon-Therapie (MHT) mit Östrogenen ist Mittel der Wahl für die Behandlung von störenden Wechseljahresbeschwerden, urogenitaler Atrophie und für die Vorbeugung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen. MHT ist ganz besonders indiziert bei allen Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (vor dem 40. Lebensjahr). MHT wirkt sich günstig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren aus, da sie bei der Mehrzahl der behandelten Frauen das Lipidprofil und die Körperzusammensetzung verbessert und in der Folge die Entwicklung der subklinischen Atherosklerose vermindert (10). Die MHT zeigt zudem einen protektiven Effekt auf Herzinfarkte und

Studie (Jahr)	Studien-design	Anzahl Patienten (Alter)	Behandlung	Dauer	Fragestellung	Resultat
Andersson 1997	RCT	27 (40–65 Jahre)	17β-Östradiol 2 mg täglich + NETA je 10 Tage/Monat	3 Monate	Veränderung – Nüchtern-BZ – HbA _{1c} – Insulin	MHT assoziiert mit verbessertem Nüchtern-BZ und glykämischer Kontrolle im Vergleich zu Plazebo
Brussaard 1997	RCT	40 (61 ± 5 Jahre)	Oral Östradiol 2 mg täglich	6 Wochen	HbA _{1c}	17β-Östradiol verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zu Plazebo
Friday 2001	RCT	25 (50–77 Jahre)	CEE 0,625 mg täglich	8 Wochen	Veränderung – Nüchtern-BZ – Postprandiale Glucose – HbA _{1c}	MHT: niedrigere HbA _{1c} - Konzentration und reduzierte Insulinresistenz im Vergleich zu Plazebo
HERS 2003	RCT	2,763	CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg täglich	4,1 Jahre	Nüchtern-BZ Neue Fälle T2DM	Niedrigere Nüchtern-BZ bei MHT-Benutzer verglichen mit Plazebo. Etwas niedrigere Diabetes Mellitus- Inzidenz bei MHT- Benutzern im Vergleich zu Plazebo
Salpeter 2006	Meta-analyse 107 RCTs	33,315 (60,3 ± 5) Jahre, follow-up: 49,973 Patientenjahre	CEE oder transdermales Östradiol und Gestagen	≥ 8 Wochen (Spanne 0,15–5 Jahre)	Nüchtern-BZ HOMA-Index	MHT war verknüpft mit verbessertem Nüchtern-BZ und reduzierter Insulinresistenz im Vergleich zu Plazebo
Kim 2019	Cross-sectional	3,359 Diabetikerinnen (40–69 Jahre)	Variabel	NA	Nüchtern-BZ	MHT-Anwendung war verbunden mit niedrigerem Nüchtern-BZ als nie MHT

Tabelle 1: Datenlage zum Einfluss der MHT auf die Glukosehomöostase bei Diabetes mellitus

Tod durch Herz-Kreislauf-erkrankung, solange sie im «window of opportunity» (< 10 Jahre nach letzter Menstruationsblutung) gestartet wird.

Effekt MHT auf die Inzidenz des T2DM

Und wie wirkt sich eine MHT auf das Neuauftreten eines Diabetes aus? Östrogene bewirken eine Abnahme der Fettablagerung im Bauchraum, eine Steigerung der Lipidoxidation und eine Verbesserung des Energieverbrauchs. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Östrogene die Insulinempfindlichkeit durch eine direkte Wirkung auf die Östrogenrezeptoren in Leber, Muskeln und Fettgewebe verbessern. Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass Östrogene die Insulinsekretion in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse verstärken können (9). In einer Metaanalyse (107 randomisierte kontrollierte Studien) reduzierte MHT die Inzidenz von T2DM um 30% und verringerte die Insulinresistenz um 13% (11).

In den meisten grossen Studien wurden Frauen untersucht, die mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) in Kombination mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) behandelt wurden. Es liegen nur begrenzte Daten zu anderen Zusammensetzungen von MHT vor.

Aufgrund des First-Pass-Metabolismus in der Leber haben oral verabreichte Östrogene stärkere positive Auswirkungen auf die Insulinresistenz, die Unterdrückung der Glukoseproduktion in der Leber und die Cholesterinkonzentrationen als transdermales Östrogen. Die orale Gabe steigert allerdings auch die Synthese von Gerinnungsfaktoren und kann in der Folge das Thromboserisiko erhöhen, was durch ein transdermales Präparat weitgehend vermieden werden kann (12).

Bei vorhandenem Uterus muss zur Endometriumprotektion ein Gestagen dazu gegeben werden. Gestagene werden mit der Entwicklung einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht: In den meisten Studien wurde die positive Wirkung von Östrogenen durch die Zugabe eines Gestagens dosisabhängig verringert. Medroxyprogesteron verfügt über eine glukokortikoide Wirkung, während Levonorgestrel ein von Testosteron abgeleitetes Produkt ist und über eine androgene Partialwirkung verfügt. Im Gegensatz dazu scheinen Norethisteron und Dydrogesteron eher neutral für den Glukosestoffwechsel sein (13, 14). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MHT mit Östrogenen das Risiko für T2DM bei postmenopausalen Frauen wirksam senken kann.

Wie wirkt MHT auf einen bestehenden Diabetes?

Die Datenlage ist klar: MHT mit Östrogenen kann die Glukohomöostase (Nüchtern-glukosewerte, HbA_{1c}-Konzentration und Insulinresistenz) bei Frauen ohne sowie auch mit bereits bestehendem Diabetes verbessern (Tabelle 1)(3). Dazu kommt der beschriebene positive Effekt auf die Körperzusammensetzung. Die Leitlinien sind sich einig: Es konnte in sämtlichen Studien kein negativer Effekt einer MHT auf einen bestehenden Diabetes beobachtet werden. Eine MHT wirkt sich günstig auf den Glukosestoffwechsel aus und sollte bei symptomatischen Frauen mit T2DM entsprechend ihrem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) verabreicht werden. Trotzdem wird eine MHT nach wie vor bei Diabetikerinnen nur zurückhaltend verschrieben. Aufgrund der positiven Effekte einer MHT auf die Glukosehomöostase sollten wir aber den symptomatischen peri- und postmenopausalen Frauen mit Diabetes eine MHT keinesfalls vorenthalten, sondern sie nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile behandeln!

Management der Diabetikerin in der Peri- und Postmenopause

Hinsichtlich der Kontrolle des Körpergewichts, gesunder Ernährung und regelmässiger körperlicher Betätigung gelten für Diabetikerinnen in der Menopause die gleichen Richtlinien wie für alle Patienten mit Diabetes. Das Ziel ist die Minimierung kardiovaskulärer Risiken. Zur Gewichtsreduktion sind Diätpläne mit 1200 bis 1500 kcal pro Tag oder ein Energie-defizit von 500 bis 750 kcal pro Tag ideal (15). Eine mediterrane Ernährung wird empfohlen. Angemessene Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, eine begrenzte Aufnahme von Alkohol und Natrium sowie Raucherentwöhnung sind weitere wichtige Massnahmen. Körperliche Aktivität, bestehend aus mindestens 150 Minuten pro Woche mässiger oder 75 Minuten pro Woche intensivem Ausdauertraining, sollen ebenfalls in die Lifestyle-Interventionen einbezogen werden. Körperliche Aktivität wirkt präventiv gegen Gewichtszunahme und Muskelatrophie und verbessert die Knochenqualität sowie die glykämische Kontrolle.

Die meisten Frauen mit T2DM benötigen eine pharmakologische Behandlung zur optimalen Blutzuckereinstellung. Das Arsenal umfasst orale Medikamente (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer, Natrium-abhängige Glukose-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer) und injizierbare Wirkstoffe (Glucagon-like-Peptide-1 (GLP1)-Rezeptor-Agonisten, Insulin) (16).

Achtung: Die Medikamente Thiazolidindione und Canagliflozin können die Knochendichte verringern sowie die Knochenresorption und das Frakturrisiko erhöhen und sollten vermieden werden.

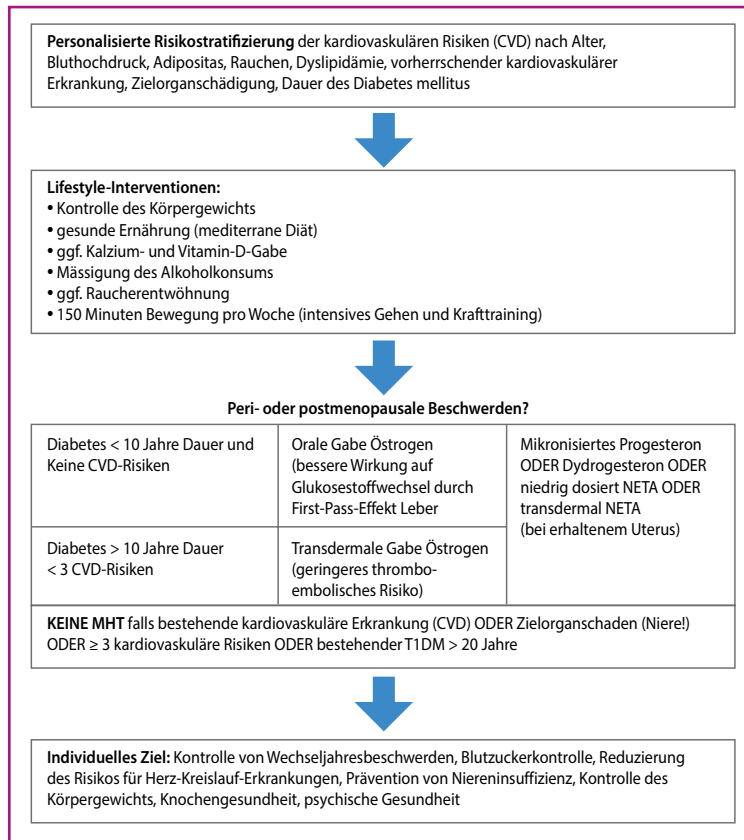


Tabelle 2: Empfehlung zum Management bei der postmenopausalen Diabetikerin

Ist bei der Diabetikerin eine MHT aufgrund von störenden Wechseljahresbeschwerden oder auch aufgrund einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz indiziert, muss eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabschätzung erfolgen. Hierzu wurde von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) ein System erarbeitet, das die Dauer der Erkrankung und das Vorhandensein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Rauchen) mit einbezieht (17). Das empfohlene Vorgehen ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Diskussion

Die Ko-Existenz von Menopause und Diabetes steigt kontinuierlich. Peri- und postmenopausal kommt es zu metabolischen Veränderungen, welche das Auftreten von T2DM begünstigen, was insbesondere für Frauen mit vorzeitiger und frühzeitiger Menopause belegt ist. Menopausale Hormontherapie mit Östrogenen kann das Risiko für T2DM wirksam senken und die Glukohomöostase bei Frauen ohne sowie auch mit bereits bestehendem Diabetes verbessern. Aufgrund des komplexen Gleichgewichts zwischen Risiken und Nutzen der MHT und weil die Wirkung der MHT auf die Diabetesprävention/Glukosekontrolle in randomisierten klinischen Studien nicht als primäres

Ergebnis untersucht wurde, soll die MHT jedoch nicht für die alleinige Prävention von T2DM oder zur Glukosekontrolle bei T2DM eingesetzt werden. ■

Dr. med. Ursula Gobrecht-Keller

Kaderärztin Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
4031 Basel
E-Mail: ursula.gobrecht@usb.ch

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

- Ma Y, Hebert JR, Balasubramanian R, Wedick NM, Howard BV et al.: All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Rates in Postmenopausal White, Black, Hispanic, and Asian Women With and Without Diabetes in the United States: The Women's Health Initiative, 1993-2009. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178(10), 1533–1541.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt177>
- Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein, ML: Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(2): 159–173. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00283-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00283-1)
- Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, Goulis GD: The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology* 2022; 18(10): 608–622.
<https://doi.org/10.1038/s41574-022-00708-0>
- Sjöberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V, Haapala L et al.: Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause* 2011; 18(2): 158–163. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ef3af0>
- Crețu D, Cernea S, Onea CR, Pop RM: Reproductive health in women with type 2 diabetes mellitus. *Hormones* 2020; 19(3): 291–300.
<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00225-7>
- Samargandy S, Matthews KA, BrooksMM, Barinas-Mitchell E et al.: Abdominal visceral adipose tissue over the menopause transition and carotid atherosclerosis: the SWAN heart study. *Menopause* 2021, 28(6): 626–633.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001755>
- Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J: Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric* 2017; 20(6), 583–591.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1386649>
- Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G: Metabolic Syndrome and Menopause 2015: 1–75. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
- Merino B, García-Arévalo M: Sexual hormones and diabetes: The impact of estradiol in pancreatic ? cell. 2021: 81–138). *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2021; 359: 81–138.
<https://doi.org/10.1016/bs.irncmb.2021.02.004>
- Shufelt CL, Manson JE: (Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021;106(5): 1245–1254.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab042>
- Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E et al.: Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8(5):538–554. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
- Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A et al.: Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018; 117: 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>
- Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC et al.: Effects of Continuous Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Regimens on Cardiovascular Risk Markers in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(21): 3315.
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3315>
- Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV, Proudler AJ, Crook D et al.: Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* 2004; 60(5): 541–549.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x>
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG et al.: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(25), 2985–3023.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
- Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, ThakkarB, Paschou SA, Katsiki N et al.: Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism* 2018; 78: 13–42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.010>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41(2): 255–323.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>