



Management des metabolischen Syndroms in der Praxis

B. Bahadori

Niedergelassener Internist in Schladming

Karl Landsteiner Institut für Gastroenterologie



Was gibt es Neues in der Diabetologie

Erhöhter Blutzucker führt zu Mikro- und Makrovasculären Erkrankungen

Ist der Umkehrschluss dieser Tatsache zulässig?

Kann die Senkung des Blutzuckers die kardiovaskulären Komplikationen reduzieren?

Studien bezüglich Blutzuckersenkung und kardiovaskulärer Mortalität

- UKPDS
- ACCORD
- ADVANCE
- VADT
- Proaktiv?

Schlussfolgerungen dieser Studien

Eine Glucosesenkung ist nur dann sinnvoll, wenn

- Keine „Hypos“ vorkommen

Hypoglykämien sind mittlerweile als kardiovaskulärer Risikofaktor anerkannt (ORIGIN-Studie : 59%ige Zunahme des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes durch „Hypos“). Hypoglykämien fördern zusätzlich die Demenz

- Es zu keiner Gewichtszunahme kommt
- Nur in den ersten Jahren der Krankheit (metabolisches Gedächtnis)

Wie tief soll man HbA1c senken?



HbA1c kann zwischen 7,5-8 sein

- Wenn sehr oft Hypoglykämien vorkommen
- Wenn DM länger als 10 Jahre besteht
- Wenn bereits kardiovaskuläre Ereignisse stattgefunden haben

Studien mit DPP4 Hemmer und GLPI Analoga

- TECOS (Sitagliptin)
- ELIXA (Lixisenatide)
- SAVOR-TIMI (Saxagliptin)
- EXAMINE (Alogliptin)
- EXENATIDE
- LIRAGLUTIDE

Was senkt überhaupt die kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetes

- Hypertoniebehandlung
- LDL-Senkung
- Gewichtsreduktion
- Bewegung

EMPA-REG OUTCOME® - Ergebnisse vom EASD 2015 -

Mehr Details in der Vollpublikation:
Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep
2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

DE/EMP/00496

Englische Originalversion dieses Slidesets :
<http://www.easdvirtualmeeting.org/content/sessions/2030> 9

Empagliflozin

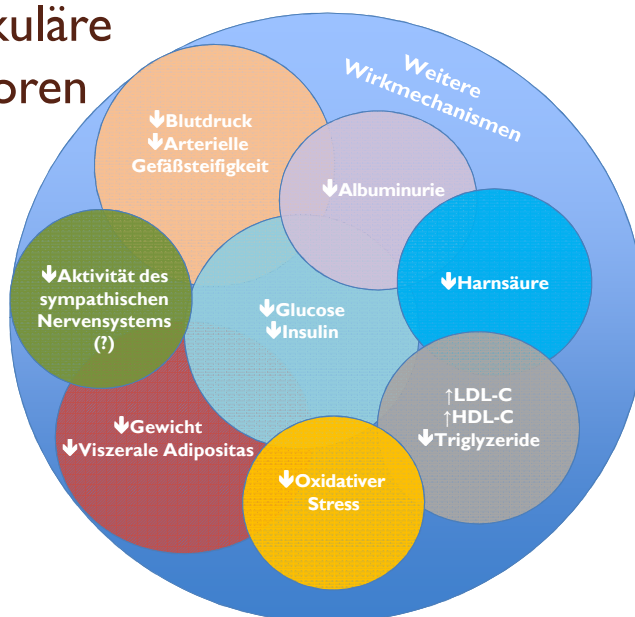
- Empagliflozin ist ein hochselektiver Hemmer des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2) in der Niere
- Senkung der Blutglucose wird erreicht durch Reduktion der renalen Glucosereabsorption und somit Erhöhung der Glucoseausscheidung über den Urin
- In Patienten mit Typ-2-Diabetes führt Empagliflozin zu¹:
 - Signifikanter Reduktion des HbA_{1c}-Wertes
 - Gewichtsabnahme
 - Reduktion des Blutdrucks, ohne die Pulsfrequenz zu erhöhen

I. Liakos A et al. Diabetes Obes Metab
2014;16:984-93

10

Empagliflozin beeinflusst verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren

basierend auf klinischen und mechanistischen Studien

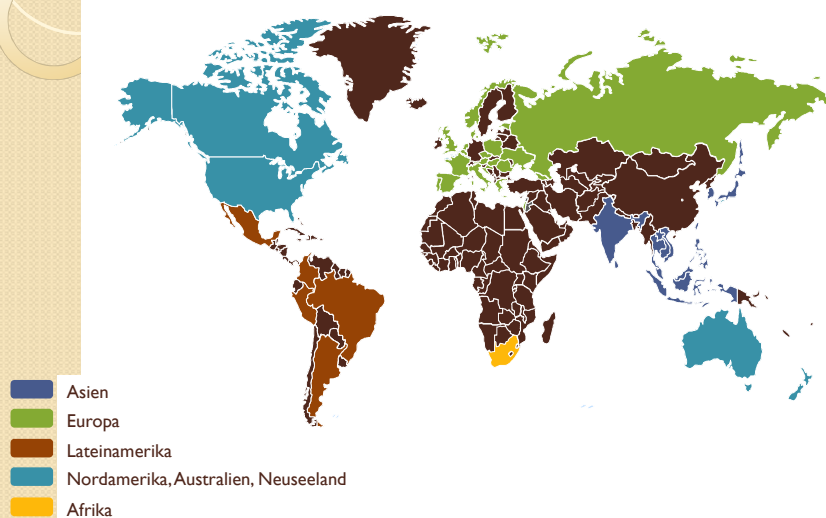


Modifiziert nach Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100

11

Teilnehmende Länder

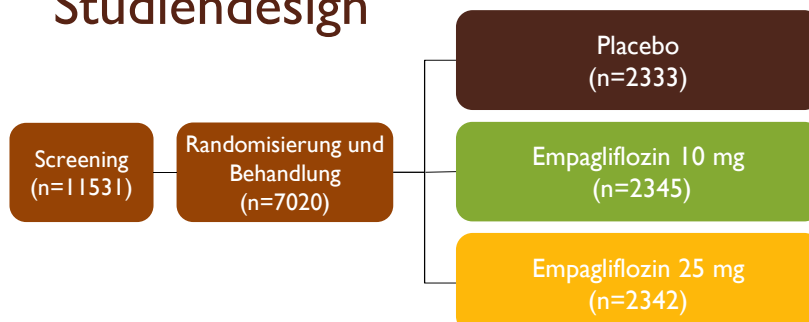
590 Studienstandorte in 42 Ländern



Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

12

Studiendesign

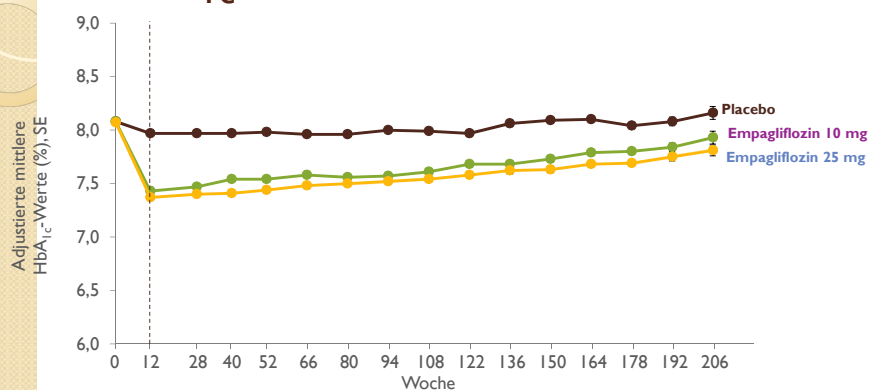


- Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie
- Empagliflozin wurde zusätzlich zur Standardtherapie gegeben
 - Während der ersten 12 Wochen blieb die antidiabetische Standardtherapie stabil
- Die Studie wurde so lange fortgesetzt, bis bei mindestens 691 Patienten der primäre Endpunkt erreicht wurde

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

13

HbA_{1c}



Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

Alle Patienten (inclusive derer, die die Einnahme des Studienmedikaments unterbrochen oder neue Therapien begonnen haben) wurden in diese Mixed model repeated measures-Analyse eingeschlossen (Intention-to-Treat). X-Achse: Zeitpunkte mit angemessener Menge verfügbarer Daten für von vornherein geplante Messungen.

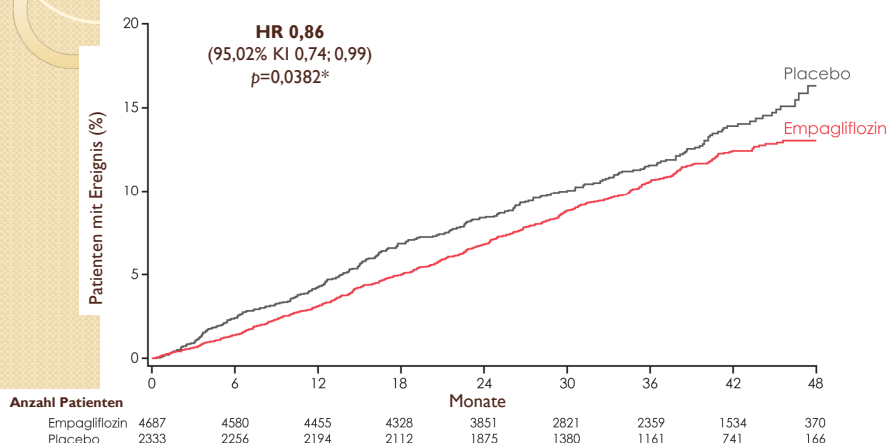
Zinman B et al. Results of the EMPA-REG OUTCOME® Study, 51st EASD Annual Meeting, 14-18 September 2015 (Oral Presentation). <http://www.easdvirtualmeeting.org/content/sessions/2030>

14

Kardiovaskuläre Outcomes

15

Primärer kombinierter Endpunkt: 3P-MACE



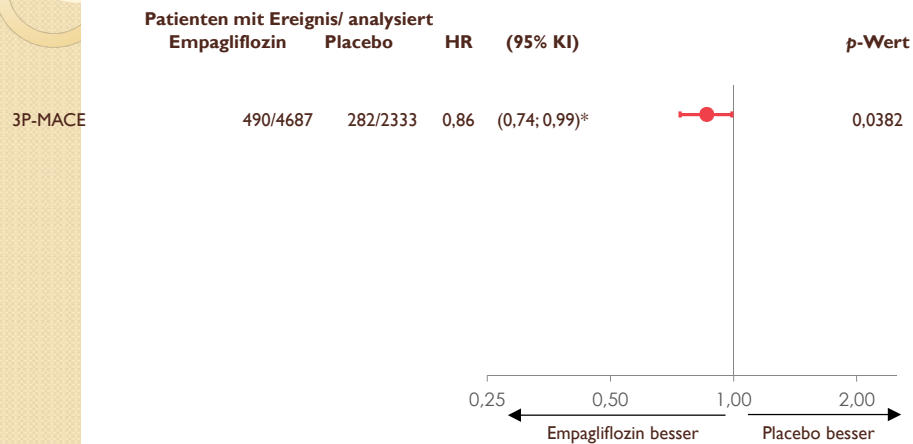
Kardiovaskuläre Ereignisse: 3P-MACE, Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse); HR, Hazard Ratio.

* Zweiseitige Tests wurden zum Nachweis der Überlegenheit durchgeführt (statistische Signifikanz war gezeigt wenn $p \leq 0,0498$).

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

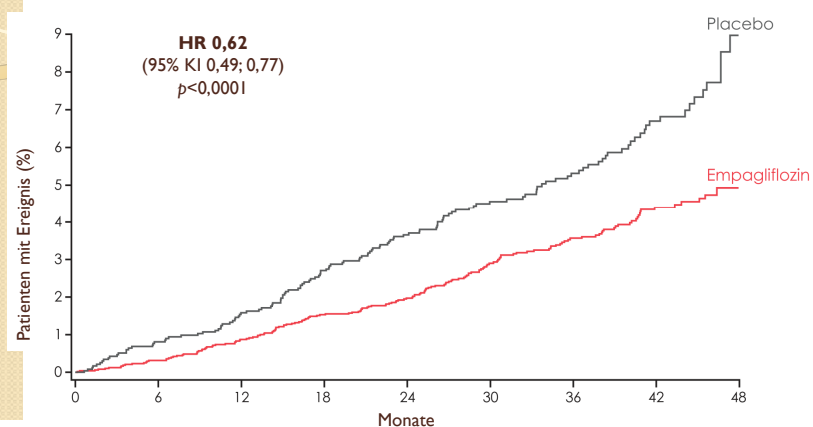
16

Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall



17

Kardiovaskulärer Tod

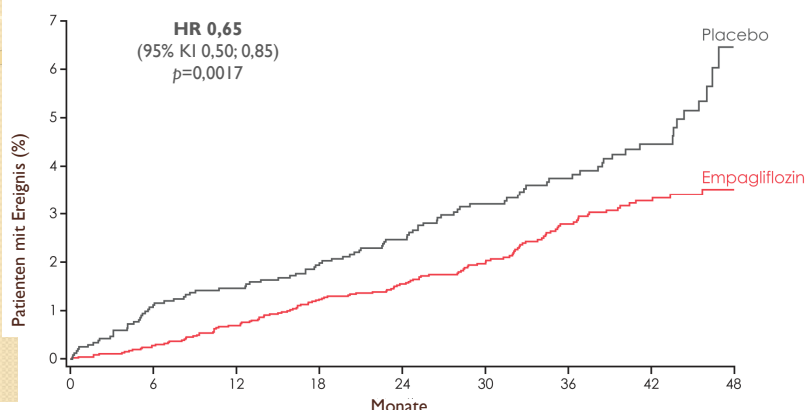


Anzahl Patienten									
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Kaplan
Zinman B et al. New England Journal of
Medicine Sep 2015, DOI:
10.1056/NEJMoa1504720.

18

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz



Anzahl Patienten

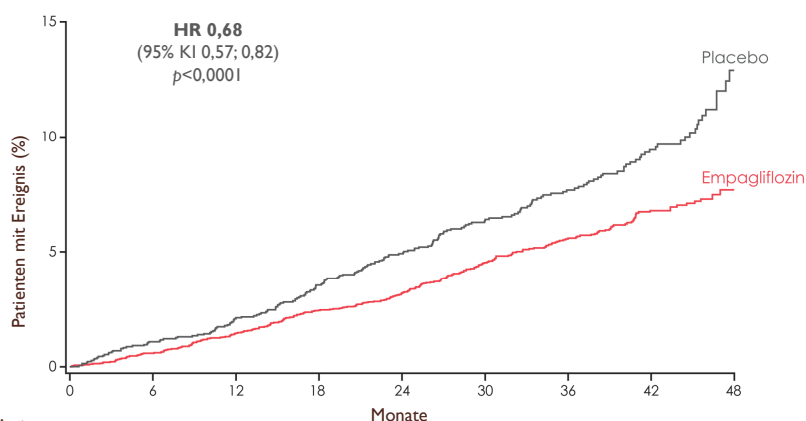
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Kumulative Inzidenzfunktion. HR, Hazard Ratio

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

19

Gesamtmortalität



Anzahl Patienten

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Hazard Ratio

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

20

Unerwünschte Ereignisse (UE)

	Placebo (n=2333)		Empagliflozin 10 mg (n=2345)		Empagliflozin 25 mg (n=2342)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
I oder mehr UE	2139 (91,7%)	178,67	2112 (90,1%)	150,34	2118 (90,4%)	148,36
I oder mehr Medikamenten- bedingtes* UE	549 (23,5%)	11,33	666 (28,4%)	14,15	643 (27,5%)	13,38
I oder mehr UE, das zum Abbruch führte	453 (19,4%)	8,26	416 (17,7%)	7,28	397 (17,0%)	6,89
I oder mehr schwere UE	988 (42,3%)	22,34	876 (37,4%)	18,20	913 (39,0%)	19,39

Rate = pro 100 Patienten-Jahre

*Gemäß Angabe des Prüfarztes.

Patienten, die mit ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments behandelt wurden.

Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. / Zinman B et al.

Results of the EMPA-REG OUTCOM® Study, 51th EASD Annual Meeting, 14-18 September 2015

(Oral Presentation). <http://www.easdvirtualmeeting.org/content/sessions/2030>

21

Harnwegsinfektionen

	Placebo (n=2333)		Empagliflozin 10 mg (n=2345)		Empagliflozin 25 mg (n=2342)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Harnwegsinfektionen	423 (18,1%)	8,21	426 (18,2%)	8,02	416 (17,8%)	7,75
Ereignisse, die zum Abbruch führten	10 (0,4%)	0,17	22 (0,9%)	0,37	19 (0,8%)	0,31
Nach Geschlecht						
Männer	158 (9,4%)	3,96	180 (10,9%)	4,49	170 (10,1%)	4,09
Frauen	265 (40,6%)	22,81	246 (35,5%)	18,83	246 (37,3%)	20,38

Rate = pro 100 Patientenjahre

Patienten, die mit ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments behandelt wurden.

Basierend auf 79 MedDRA preferred terms.

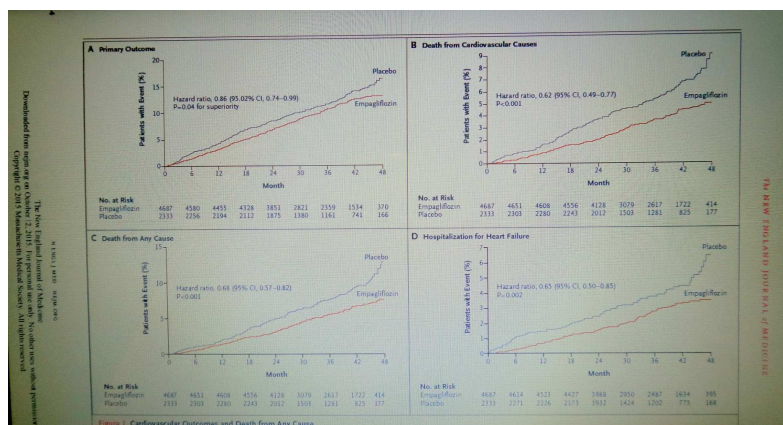
Zinman B et al. New England Journal of Medicine Sep 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. / Zinman B et al.

Results of the EMPA-REG OUTCOM® Study, 51th EASD Annual Meeting, 14-18 September 2015

(Oral Presentation). <http://www.easdvirtualmeeting.org/content/sessions/2030>

22

EMPAREG-Studie



Number needed to treat (NNT), um einen Todesfall bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko vorzubeugen: Große „Landmark-Trials“

Simvastatin¹
über 5,4 Jahre

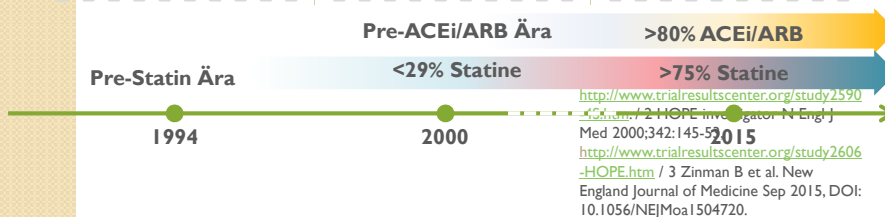
30
 Hohes kardiovaskuläres Risiko
 5% Diabetes, 26% Bluthochdruck

Ramipril²
über 5 Jahre

56
 Hohes kardiovaskuläres Risiko
 38% Diabetes, 46% Bluthochdruck

Empagliflozin³
über 3 Jahre

39
 Typ 2-Diabetes mit hohem kardiovaskulärem Risiko
 92% Bluthochdruck



Was sind die Zukunftsperspektiven?

- Orale GLP-I Analoga
- Smart Insulin
- Gastroskopische Behandlung von DM????

Weniger ist mehr

Ist das Konzept von 5 kleinen Mahlzeiten aufgegangen?

Ist der Mensch von seiner evolutionären Entwicklung her überhaupt für 5 Mahlzeiten am Tag geschaffen?

Ist vielleicht eine metabolische Pause in Form von einer kleinen Fastenphase am Tag eine geeignete Methode zur Behandlung der Stoffwechselkrankheiten?

[Rev Assoc Med Bras](#). 2013 Mar-Apr;59(2):167-73. doi: 10.1016/j.ramb.2012.09.003.

Effects of intermittent fasting on metabolism in men.

[Azevedo FR¹](#), [Ikeoka D](#), [Caramelli B](#).

[Transl Res](#). 2014 Oct;164(4):302-11. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.013. Epub 2014 Jun 12.

Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings.

[Barnosky AR¹](#), [Hoddy KK²](#), [Unterman TG¹](#), [Varady KA³](#).

[Nutr Rev](#). 2015 Oct;73(10):661-74. doi: 10.1093/nutrit/nuv041. Epub 2015 Sep 15.

Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans.

[Tinsley GM¹](#), [La Bounty PM²](#).

Diabetologia. 2014; 57(8): 1552–1560.

Published online 2014 May 18. doi: [10.1007/s00125-014-3253-5](#)

Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study

[Hana Kahleova](#), [Lenka Belinova](#), [Hana Malinska](#), [Olena Oliyarnyk](#), [Jaroslava Trnovska](#), [Vojtech Skop](#), [Ludmila Kazdova](#), [Monika Dezortova](#), [Milan Hajek](#), [Andrea Tura](#), [Martin Hill](#), and [Terezie Pelikanova](#)

Bewegung

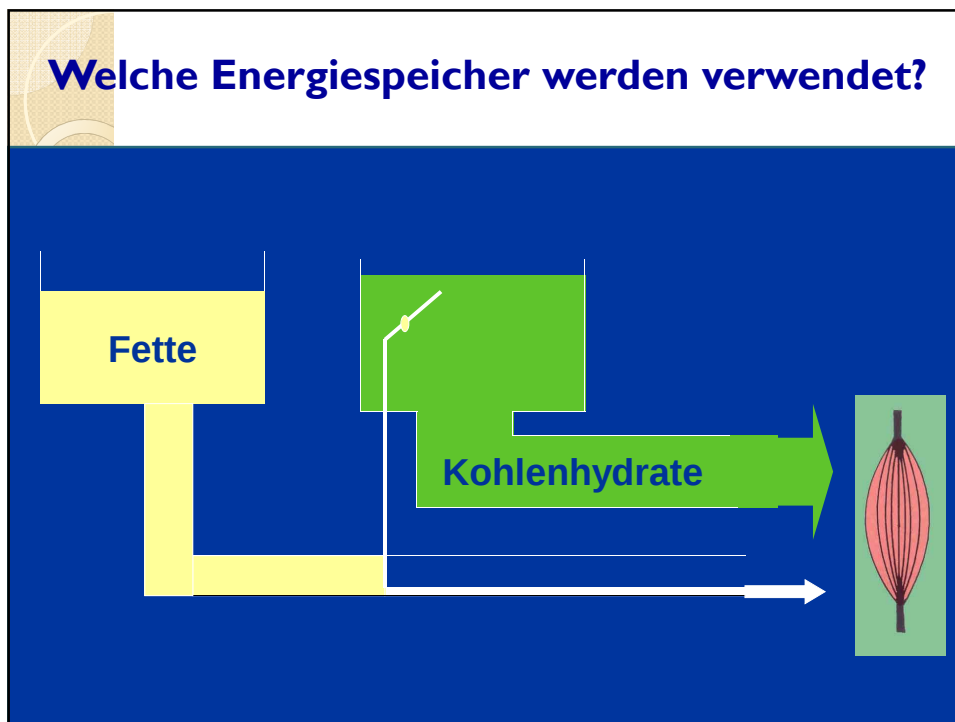


Foto: David Diwani

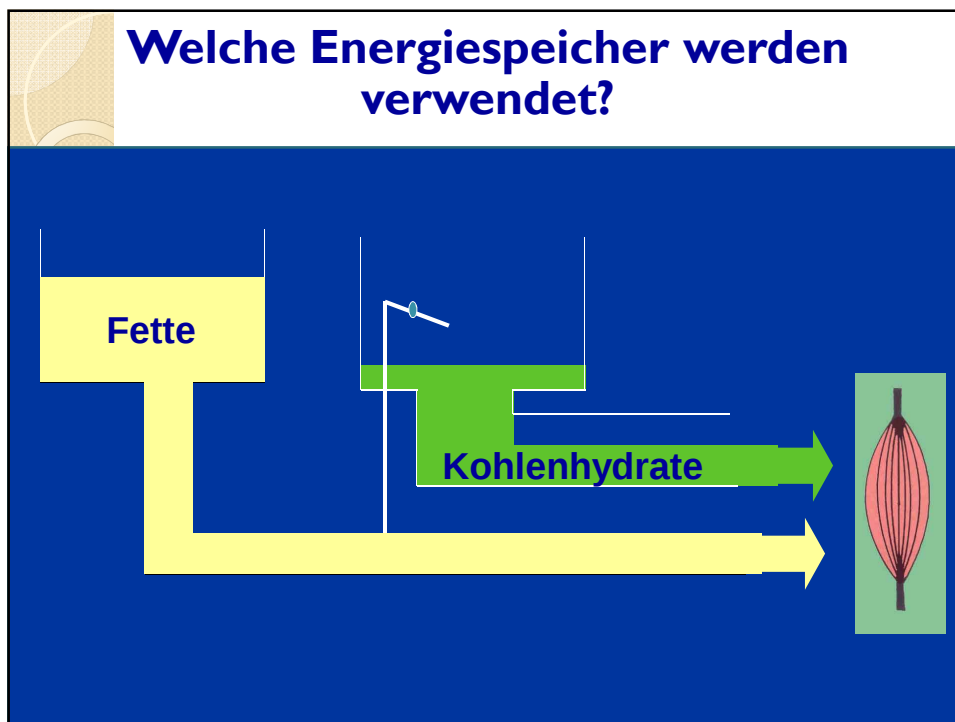


Jeder Schritt zählt!

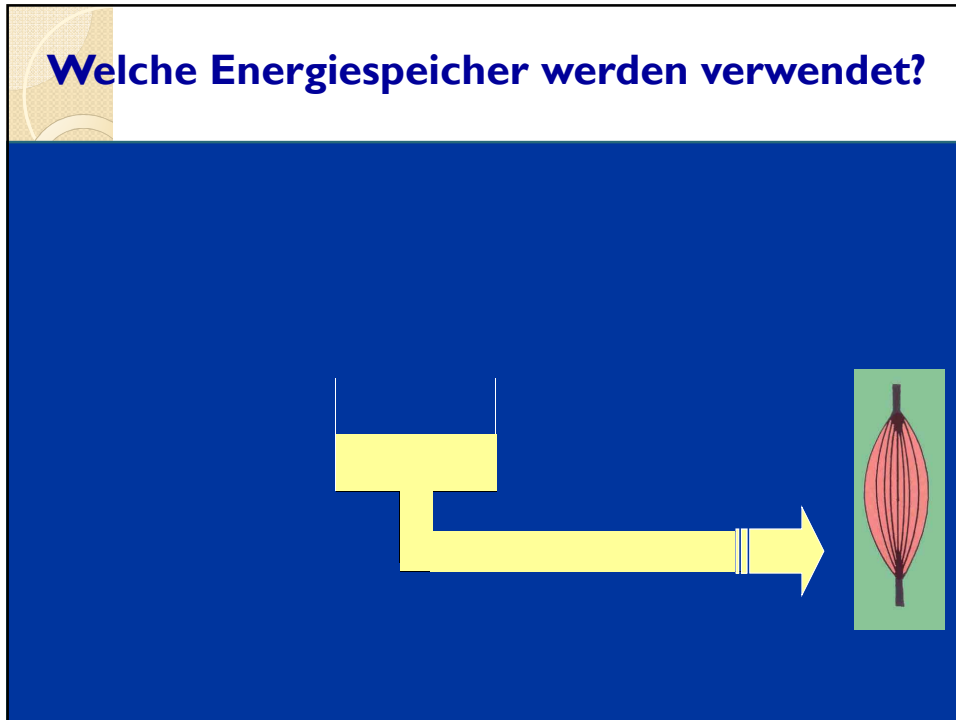
Welche Energiespeicher werden verwendet?



Welche Energiespeicher werden verwendet?



Welche Energiespeicher werden verwendet?



Was sich bewegt lebt

Muskelaufbau

Der Mensch ist
so gut wie seine
Muskelmasse ist

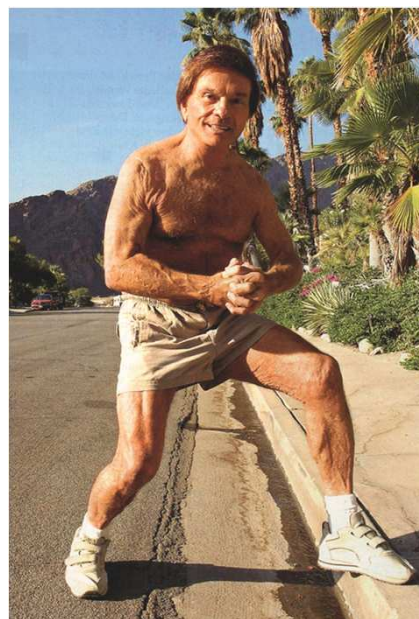
Johannes Thomas





Muskelaufbau

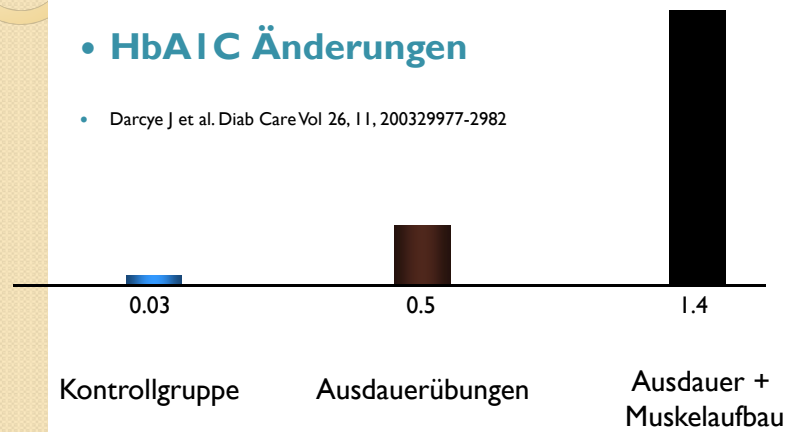
... in jedem Alter möglich !!



Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes

• HbA1C Änderungen

• Darcy J et al. Diab Care Vol 26, 11, 2003:2977-2982

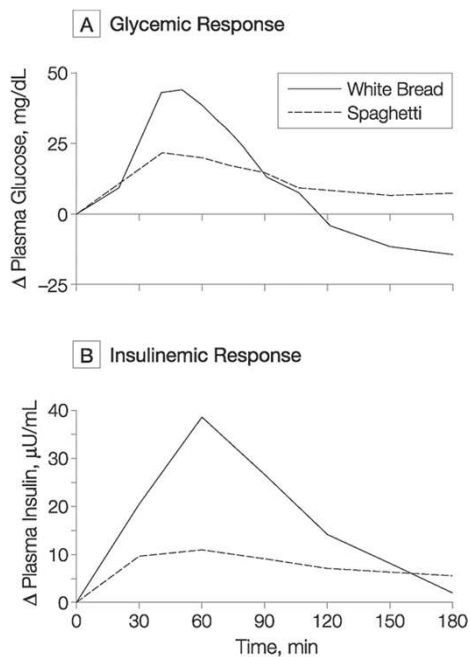


러닝머신

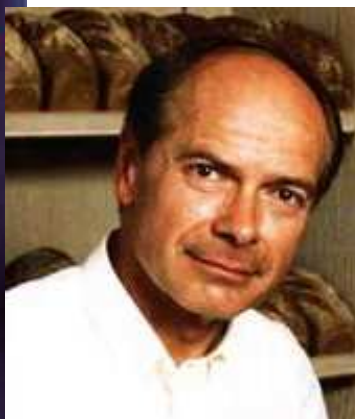
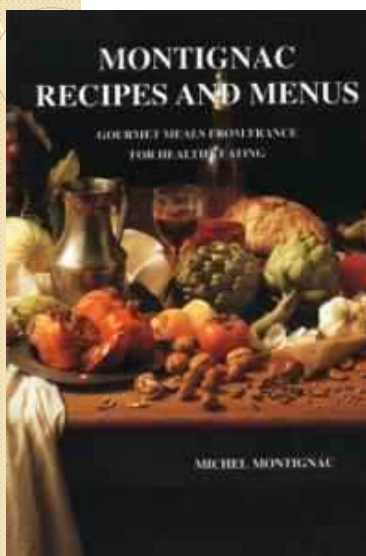
Running Machine

Glycemic and Insulinemic Responses After Ingestion of Carbohydrates.

Responses were measured after ingestion of 50 g of carbohydrate as white bread or spaghetti made from identical ingredients. Qualitatively similar results were obtained after consumption of these foods as part of mixed meals, although nutrient interactions can modulate the magnitude of these responses to some degree. Adapted with permission from the *European Journal of Clinical Nutrition*.



Der glykämische Index



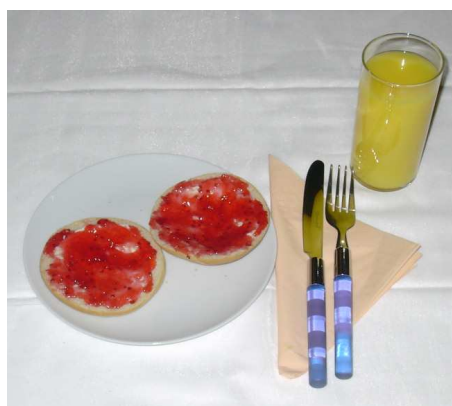
Wovon hängt der glykämische Index ab?

- Unterschiedliche Sorten
- Zubereitungsmethode
- Ballaststoffe und Proteingehalt
- Organische Säuren

41



versus



Wie fühlt man
sich nach so
einem Essen?



Adresse <http://www.glycemicindex.com/> ↗ Wechsell zu

Home of the Glycemic Index



Search for the **glycemic index**, **glycemic load** or **name** of certain foods.

To search for a food, enter the name only. To generate a list of all high GI foods, enter > 55 in the glycemic index field. For a list of low GI foods, enter < 55 in the glycemic index field. If you enter bread in the name field and < 55 in the glycemic index field, you'll get a list of all breads with a GI less than 55. * Foods containing little or no carbohydrate (such as meat, fish, eggs, avocado, wine, beer, spirits, most vegetables) cannot have a GI value. No carbs = no GI.

SEARCH THE DATABASE

Enter the Name of the food (eg. rice)

AND/OR the Glycemic Index (0-100) Sort By: None

AND/OR the Glycemic Load (0-100) In Order: Descending



LATEST GI VALUES

The University of Sydney 

Database pages created by A/Prof Gareth Denyer and Scott Dickinson using data collected by Professor Jennie Brand-Miller & SUGIRS
Last Modified: February 9, 2005

http://www.glycemicindex.com

SHORT REPORT

doi: 10.1111/j.1469-7580.2014.03440.x

Low-fat, high-carbohydrate (low-glycaemic index) diet induces weight loss and preserves lean body mass in obese healthy subjects: results of a 24-week study

B. Bahaduri,¹ B. Yazdani-Biuki,² P. Kripl,³ H. Brath,⁴ E. Ulla² and T. C. Wmcher²

¹Department of Internal Medicine, State Hospital, Muenster, Germany; ²Department of Internal Medicine, Karl Franzens University Hospital, Graz, Austria; ³Department of Internal Medicine, Division of Oncology, Karl Franzens University Hospital, Graz, Austria; ⁴Department of Internal Medicine, City Hospital Linz, Vienna, Austria

Background: The traditional treatment for obesity which is based on a reduced caloric diet has only been partially successful. Contributing factors are not only a poor long-term dietary adherence but also a significant loss of lean body mass and subsequent reduction in energy expenditure. Both low-fat, high-carbohydrate diets and diets using low-glycaemic index (GI) foods are capable of inducing modest weight loss without specific caloric restriction. The purpose of this study was to investigate the feasibility and maintenance effect of a low-fat diet with high (low GI) carbohydrates on weight loss, body composition changes and dietary compliance.

Methods: Obese patients were recruited from two obesity outpatient clinics. Subjects were given advice by a dietitian, then they attended biweekly for 1-hour group meetings. Bodyweight and body composition were measured at baseline and after 24 weeks.

Results: One hundred and nine (91%) patients completed the study; after 24 weeks the average weight loss was 8.8 kg (9.0 vs. 0.2 kg; $p < 0.0001$). There was a significant 35% decrease in fat mass (42.5 vs. 27.4 kg; $p < 0.0001$) and a decrease in lean body mass of 3% (58.3 vs. 55.3 kg; $p < 0.0001$).

Discussion: In this 6-month study, a low-fat, low-GI diet led to a significant reduction of fat mass; adherence to the diet was very good. Our results suggest that such a diet is feasible and should be evaluated in randomized controlled trials.

Keywords: obesity, body composition, low-fat diet, glycaemic index, weight reduction

Received 25 September 2014; accepted for publication 5 May 2015; revised version accepted 20 July 2015

Background

Obesity and obesity-related diseases are one of the major health problems in western countries. In the USA and Europe more than 40% of the population is overweight [1]. The traditional treatment of obesity, which is based on a reduced caloric intake, has only been partially successful, mainly because of a poor long-term dietary adherence [2]. There are data showing caloric restriction is associated with significant loss of lean body mass, resulting in a decrease in energy expenditure [3] and in fat oxidation [4]. This can be an additional reason for the poor long-term outcomes of low-calorie diets. Reducing fat intake without caloric restriction has been the primary focus of many dietary measures within the last

Correspondence: Bahaduri, MD, ILM Muenster, Germany (E-mail: Bahaduri@ilm-muenster.de)

Conflict of interest statement: No conflict declared.

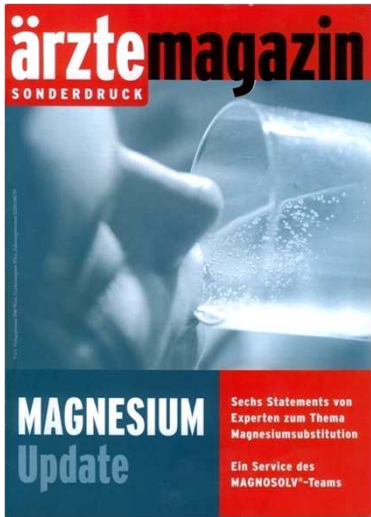
© 2014 Blackwell Publishing Ltd

Magnesium

Kalzium D

Vitamin



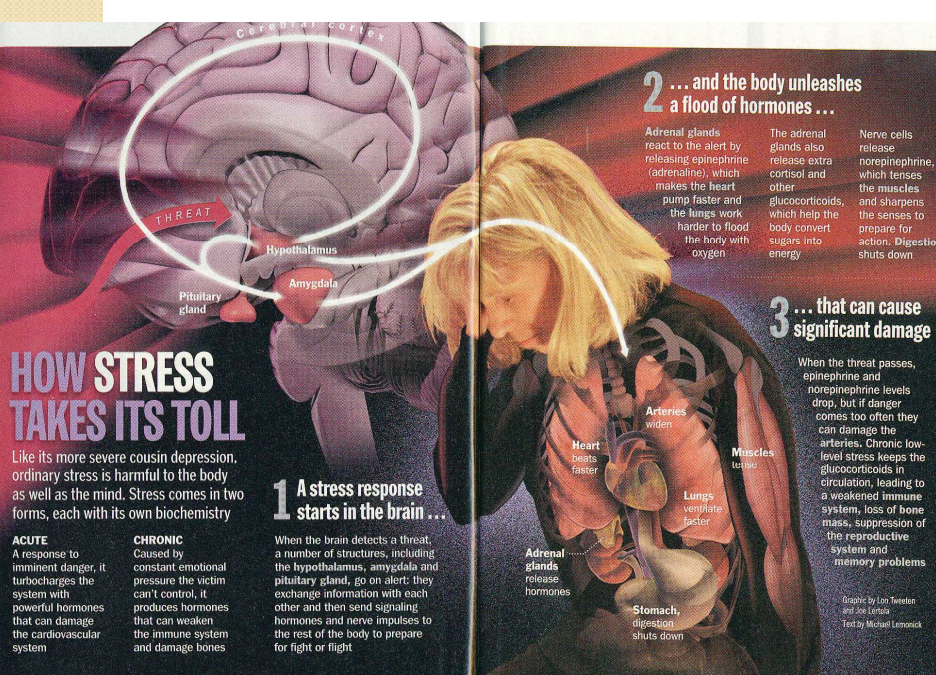


HOW STRESS TAKES ITS TOLL

Like its more severe cousin depression, ordinary stress is harmful to the body as well as the mind. Stress comes in two forms, each with its own biochemistry

ACUTE
A response to imminent danger, it turbocharges the system with powerful hormones that can damage the cardiovascular system

CHRONIC
Caused by constant emotional pressure the victim can't control, it produces hormones that can weaken the immune system and damage bones



2 ... and the body unleashes a flood of hormones ...

Adrenal glands react to the alert by releasing epinephrine (adrenaline), which makes the heart pump faster and the lungs work harder to flood the body with oxygen

The adrenal glands also release extra cortisol and other glucocorticoids, which help the body convert sugars into energy

Nerve cells release norepinephrine, which tenses the muscles and sharpens the senses to prepare for action. Digestion shuts down

3 ... that can cause significant damage

When the threat passes, epinephrine and norepinephrine levels drop, but if danger comes too often they can damage the arteries. Chronic low-level stress keeps the glucocorticoids in circulation, leading to a weakened immune system, loss of bone mass, suppression of the reproductive system and memory problems

Graphic by Lon Twelven and Alex Lander
Text by Michael Lamerick

