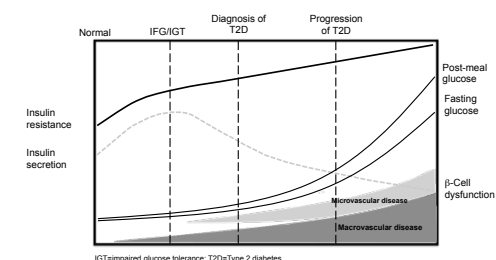
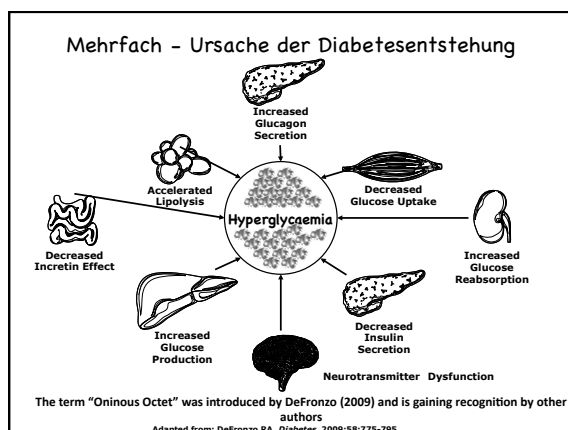




Natural history of Type 2 diabetes

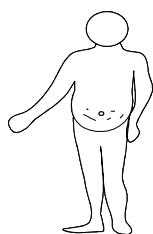


Adapted from Ramko-Habib et al. Clinical Diabetes 2000;18:50-5

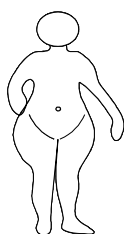


Die Insulinresistenz ist der
Promotor des CV RISIKOS

Die GENE.....bestimmen wo-
der Lifestyle wieviel....



viszeral /
android



subkutan / gynoid

Insulinresistenz ATP-III-Score

Stammfettsucht	Bauchumfang > 102 cm ♂ > 88 cm ♀
Hypertriglyzeridämie	≥ 150 mg/dl (≥ 1,69 mmol/l)
Erniedrigtes HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl (< 1,04 mmol/l) ♂ < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l) ♀
Bluthochdruck	> 130/85 mmHg oder antihypertensive Therapie
Hohe Nüchtern glukose	≥ 110 mg/dl (> 6,1 mmol/l) oder behandelter Diabetes

Mindestens drei dieser Kriterien

Ford ES et al., JAMA 287 (2002) 356-359

Beste Therapie bei Diabetes und Insulinresistenz



***Inaktivität ist
ein aktiver
Beitrag zu
erkranken***

..Lifestyle alleine ist zu wenig...

EASD 2015, DeFronzo vertritt pathophysiologischen Ansatz der Therapie.
3 Jahresdaten einer Vergleichsstudie präsentiert
Metformin/Pioglitazon/Exenatide vs.
Metformin/Glipizid/Insulin
Ergebnis: HbA1c: 5,8% vs 6,7%, keine
Hypoglykämien in Exenatide Cohorte, -3,7kg vs.
+3,6kg, normale nü BZ Werte und keine
postprandialen Auslenkungen.
Publiziert DiabObesMetabolism 2014

..wollen wir bewegte Patienten – müssen wir die Voraussetzungen schaffen..

***SO LANGE WIE MÖGLICH
HYPOGLYKÄMIEFREIE
THERAPIEKONZEPTE***

Nur 3 Medikamente beeinflussen (in)direkt die Insulinresistenz und verringern damit nachweislich die Mortalität:

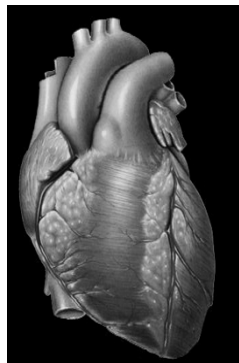
- Metformin (UKPDS)
- Pioglitazon (Pro Active)
- Empaglifozin (Empa-Reg)

Anti-Atherogenic Effect of Metformin

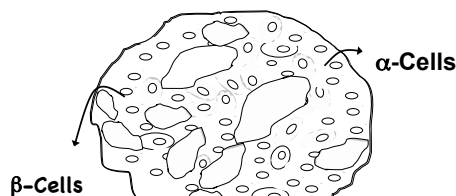
- Anti-atherogenic (direct effect)
- Dislipidemia
 - LDL, HDL, TG
 - Postprandial hyperlipemia
- Inhibition of glycation and glyoxalation
- Fibrinolysis – PAI-1
- Platelet aggregation

Kardiovaskuläre Effekte von Pioglitazon

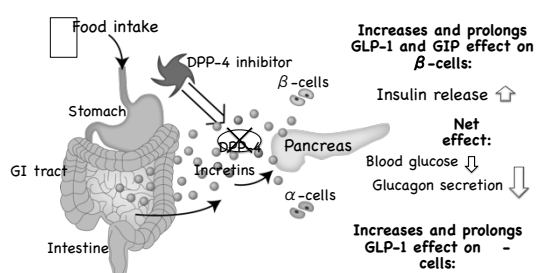
Glykämie ↓
 Hyperinsulinämie ↓
 HDL-C ↑
 sd LDL ↓
 TG ↓
 CRP ↓
 Adiponectin ↑
 MMP -9 ↓
 FFA ↓
 PAI₁ ↓
 TNF α ↓
 P Selectin ↓
 MCP 1 ↓



Die Betazellfunktion bestimmt die Geschwindigkeit der Diabetesprogredienz....



DPP-4 inhibitors: mechanism of action



DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4; GIP = Glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1 = Glucagon-like peptide-1

1. Kulsasa K, Edelman S, et al. Core Evidence 2010;5:23-37

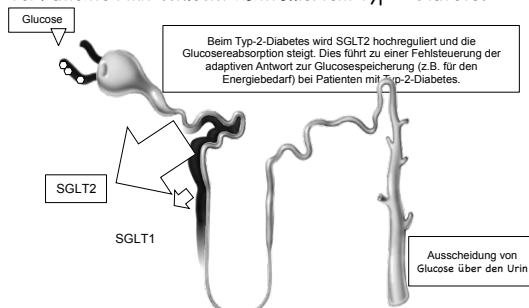
Examine

savor
 TIMI 53
 TIMI STUDY GROUP / HADASSAH MEDICAL CENTER

TECOS
 TRIAL EVALUATING CARDIOVASCULAR
 OUTCOMES WITH SITAGLIPTIN

Die kardiovaskulären
 Sicherheitsstudien im Vergleich

Hochregulation von SGLT2 und Anstieg der renalen Glucosereabsorption bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Typ-2-Diabetes^{1,2}

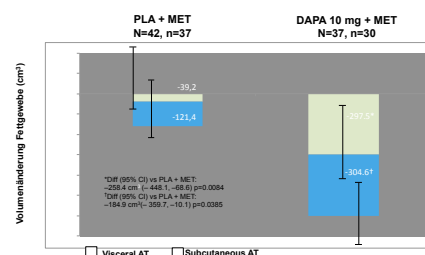


SGLT = sodium/glucose cotransporter

References: 1. Garlich JE. Diabet Med. 2010;27:136-142. 2. Rahmouni N, et al. Diabetes 2005;54:3427-34

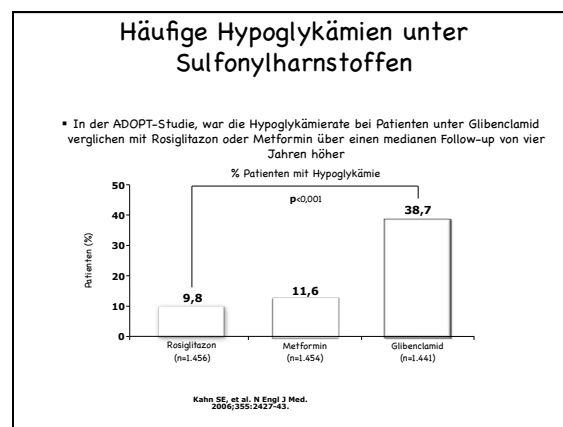
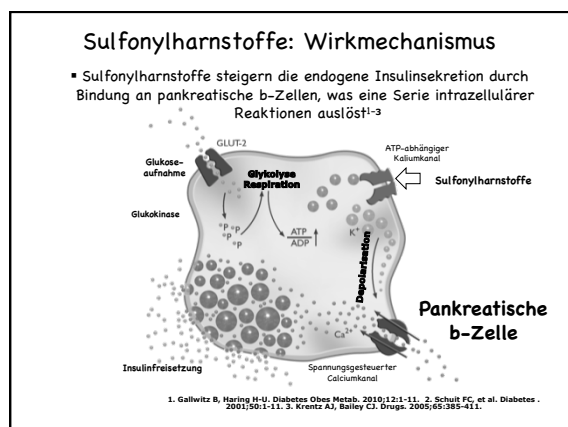
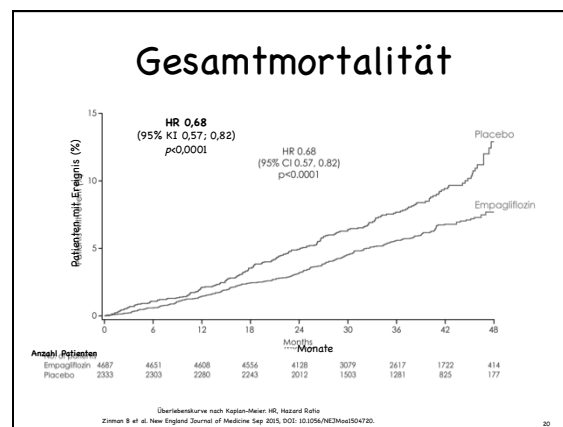
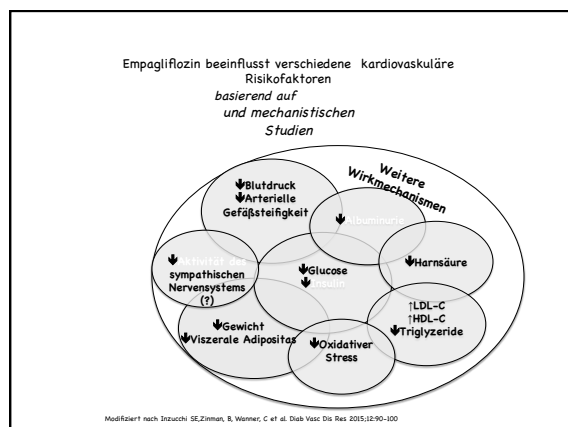
17

Kernresonanz: Fettgewebsvolumen nach 24 Wochen



Data are adjusted mean change from baseline and 95% confidence intervals (CI) derived from analysis of covariance using the full analysis set and LOCF values and include data after rescue therapy. *Number of patients in the full analysis set with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values. AT: adipose tissue; DAPA: dapagliflozin; MET: metformin; MRI: magnetic resonance; PLA: placebo.

1. Bolinder J, et al. Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;91(3):1020-31.
2. Bolinder J, et al. Diabetes Care. 2012 May;35(5):950-5.

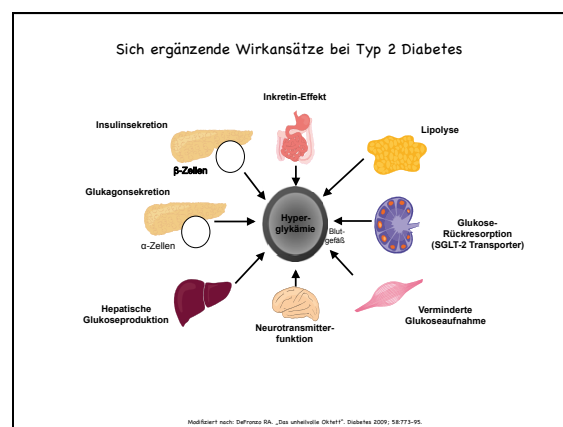


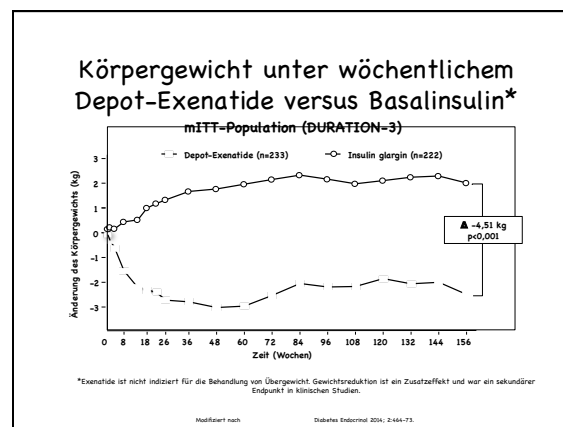
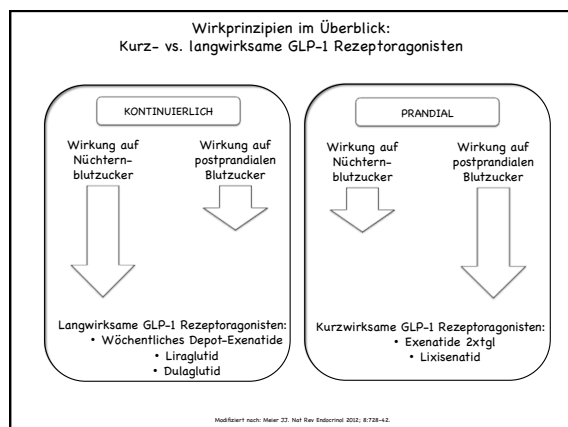
Comparison (+ metformin) of DPP-4 inhibitor long-term studies vs SU (1)

	Alogliptin* 25mg	Sitagliptin* 100mg	Saxagliptin** 5mg	Linagliptin** 5mg	Vildagliptin** 50mg bid
Study duration	104-week	104-week	104-week	104-week	104-week
Add-on to	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin	Metformin
Comparator	Glipizide	Glipizide	Glipizide	Glimepiride	Glimepiride
Average SU dose	5.2mg	9.2mg	15mg	3.0mg	4.6mg
Baseline HbA1c (%)	7.59-7.61	7.30-7.31	7.7	7.69	7.3
HbA1c reduction (%)	-0.72*	-0.54*	-0.41**	-0.35*	-0.1*
DPP-4 inhibitor	-0.59*	-0.51*	-0.35**	-0.53*	-0.1*
SU	Superior	Non-inferior	Non-inferior	Non-inferior	Non-inferior
% achieving HbA1c ≤7%	48.5**	63*	23.1†	30**	36.9*
DPP-4 inhibitor	42.7**	59*	22.7†	35**	38.3*
SU					

* Per Protocol Set (PPS); ** Full Analysis Set (FAS); † completers

1. Sirta T et al. *Int J Clin Pract* 2010;64:562-576; 2. Gilks B et al. *Int J Clin Pract* 2013;67:507-516; 3. Gallwitz B et al. *Lancet* 2012;380:475-483; 4. Matthews D et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;12:780-789.

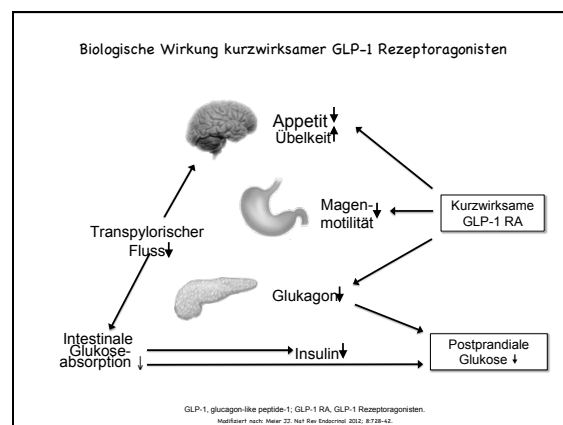




GLP-1 Rezeptoragonisten – Differenzierungen innerhalb der Substanzklasse

Parameter	Kurzwirksame GLP-1 Rezeptoragonisten	Langwirksame GLP-1 Rezeptoragonisten
Substanzen	Exenatide 2xtgl.; Lixisenatid	Wöchentliches Depot-Exenatide; Liraglutid; Dulaglutid
Halbwertszeit	2-5 h	12 h bis einige Tage
Effekte		
Nüchternblutzuckerwerte	Moderate Reduktion	Starke Reduktion
Postprandiale Hyperglykämie	Starke Reduktion	Moderate Reduktion
Rate der Magenentleerung	Verzögerung	Kein Effekt

Modifiziert nach: Meier 22, Nat Rev Endocrinol 2012; 8:728-42.

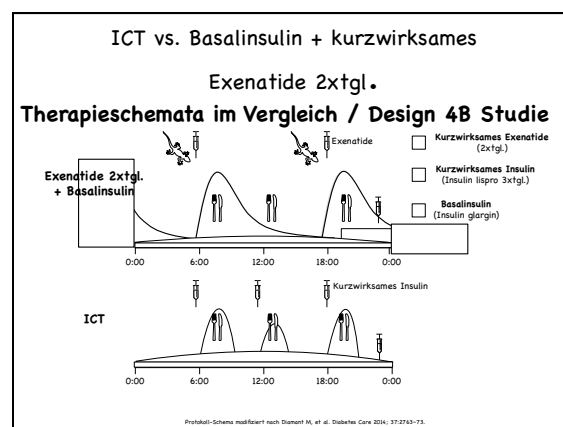


Basalinsulin + kurzwirksames GLP-1 Analogon:
Sich ergänzende Wirkansätze als Eskalationstherapie

Parameter	Basalinsulin	Kurzwirksame GLP-1 Analoga
HbA _{1c} ↓	++	++
Nüchternblutzucker	++	+
Postprandiale Glukose	+	++
Gewicht	↑	↓
Hypoglykämien	++	-
Gastrointestinale Nebenwirkungen	-	+

„Die Kombination von kurzwirksamen GLP-1 Rezeptoragonisten und Basalinsulin hat komplementäre Effekte“

Modifiziert nach: Tabin GS, et al., Int J Clin Pract 2012; 66:547-57; Meier 22, Nat Rev Endocrinol 2012; 8:728-42.



BYDUREON Pen, 2mg

II. Bescheid des Hauptverbandes der Selbstversicherungsträger Baden-Württemberg vom 24. Aug. 2015

- Bei PatientInnen mit nach Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten mit kostengünstigeren, oralen Erst- und Zweitlinientherapien aus dem EKO im Grünen und Gelben Bereich zu erfolgen (ATC Codes A10BA02, A10BB, A10BX02, A10BD, A10BG, A10BH).
- Die Therapie darf nur ab einem **Mass Index von 30 kg/m²** begonnen werden.
- Die Behandlung mit Exenatid darf nur bei PatientInnen ab einem **Mass Index von 30 kg/m²** begonnen werden.
- Erstverordnung nur durch FachärztInnen für Innere Medizin** mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren.
- Angabe von Ausgangsgewicht, -BMI und -HbA1c bei Therapiebeginn.** Die Therapie wird nach 6 Monaten evaluiert, dabei muss eine **Reduktion des HbA1c um 1% und eine Gewichtsreduktion um mindestens 3 kg** gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn erreicht werden.
- Exenatid darf nur in **Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff, mit einem Thiazolidindion oder in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion** eingesetzt werden.
- Exenatid darf nicht mit Insulinen, DPP-IV-Hemmern, SGLT2-Hemmern oder Gliniden kombiniert werden.
- Exenatid darf nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- Kein Einsatz bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.
- Exenatid eignet sich für eine **chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6)**.

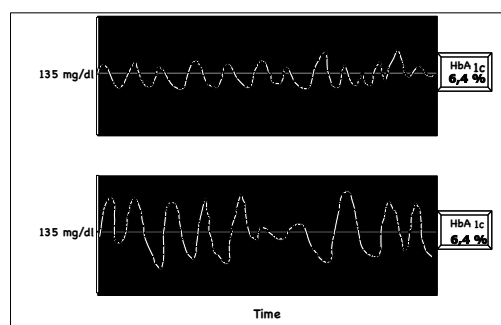
A10BA02 - Metformin
A10BB - SU
A10BX02 - Thiazolidindion
A10BD - TSC von DAB (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion)
A10BG - TSC
A10BH - DPP-IV

Die optimale medikamentöse Therapie sollte:

- Mortalität und Morbidität senken
- Den Krankheitsverlauf beeinflussen – verzögern
- Einen oder mehrere krankheitsspezifische Defekte ausgleichen bzw. abschwächen
- Keine Unterzuckerungen hervorrufen
- So wenig wie möglich Nebenwirkungen haben (Gewicht.....)
- Keine Gewichtszunahme verursachen

CAVE eine gute Einstellung muss nicht unbedingt gefährlich sein!

HbA1c ≠ HbA1c



Vorteile einer hypoglykämiefreien Therapie

- notwendig
- Patienten kann vorbehaltlos zu Diät und Sport geraten werden.
- Keine psychische Belastung am Arbeitsplatz, beim Lenken eines Kraftfahrzeugs oder anderen heiklen Tätigkeiten.
- Kein Potential zur Fremd oder Selbstgefährdung durch Unterzuckerungen.

Conclusio

- Manchmal bestätigt die Datenlage den gesunden Menschenverstand.
- Diabetestherapie wirkt am besten wenn sie frühzeitig einsetzt.
- Pathophysiologische Therapieansätze sollten durch Studien besser mit Evidenz belegt werden.
- Hypoglykämiefreie Therapieansätze erlauben anhaltend einen effektiven Einsatz von Lifestyle.

