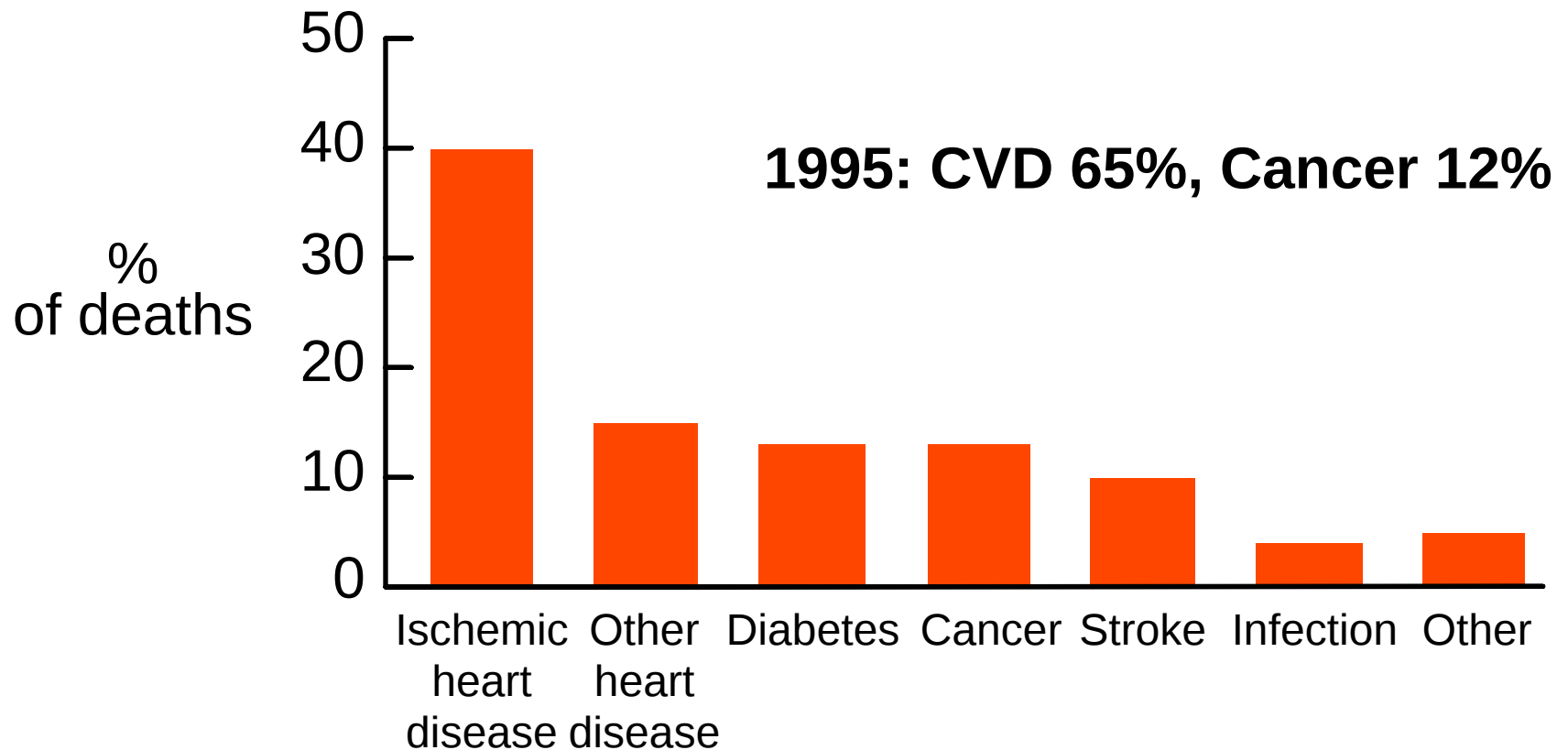


Update zur Diabetestherapie

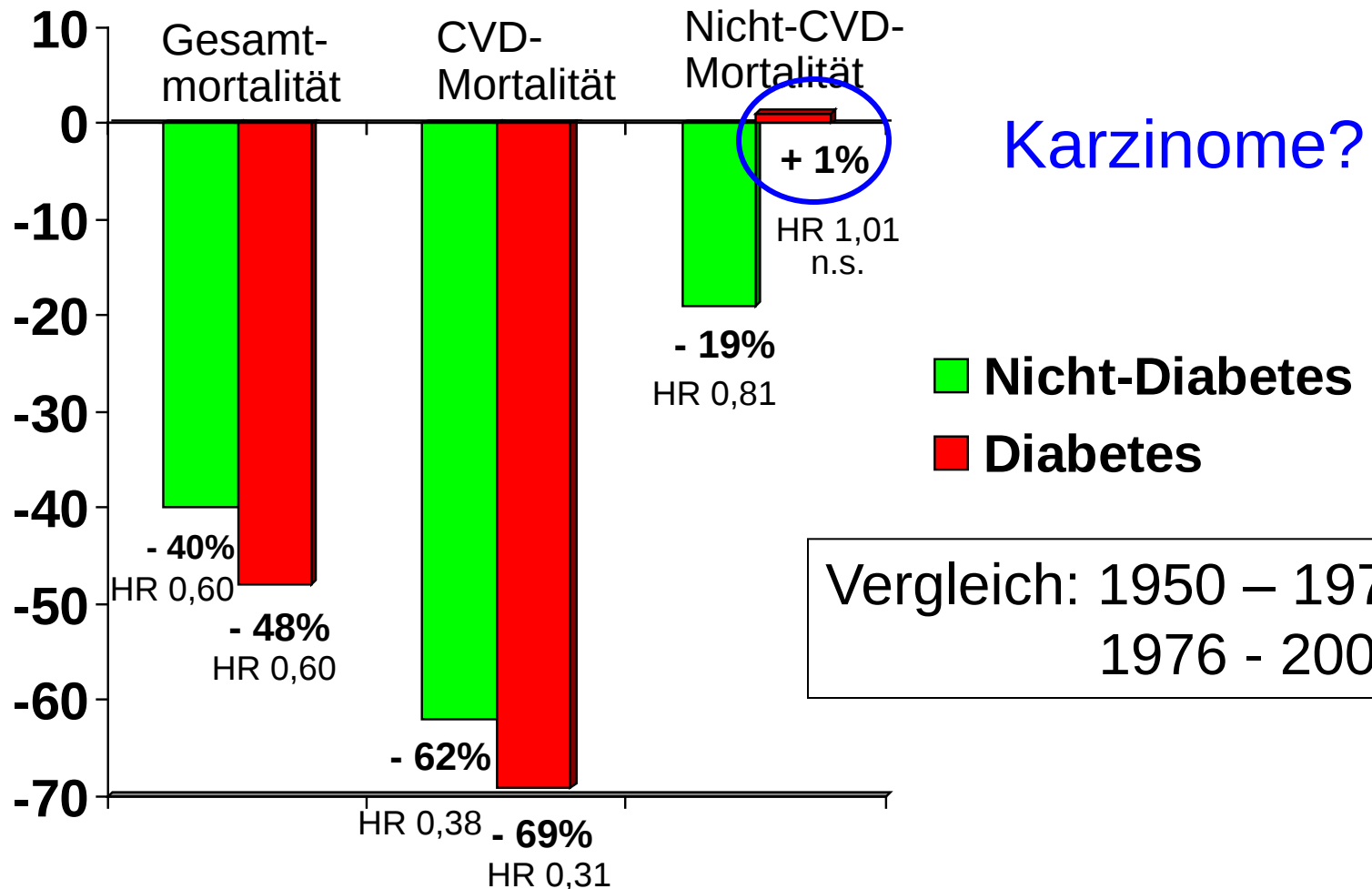


Mortality in People With Diabetes: Causes of Death

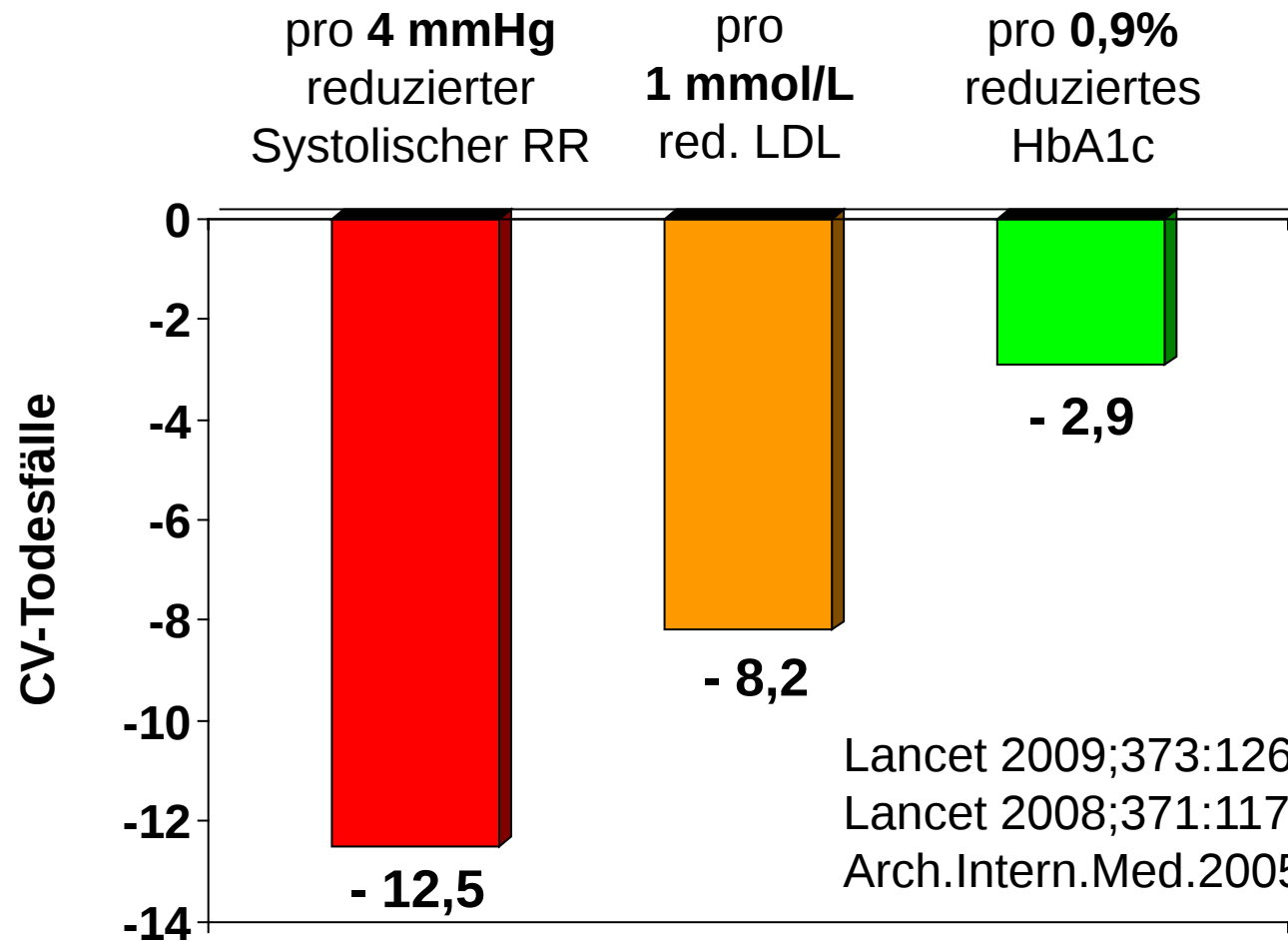


Geiss LS et al. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. 1995; chap 11.

Risikoreduktion bzgl. Mortalität in der Framinghamstudie



Reduktion von CV-Tod: Nutzen verschiedener Interventionen pro 200 Diabetiker, behandelt 5 Jahre

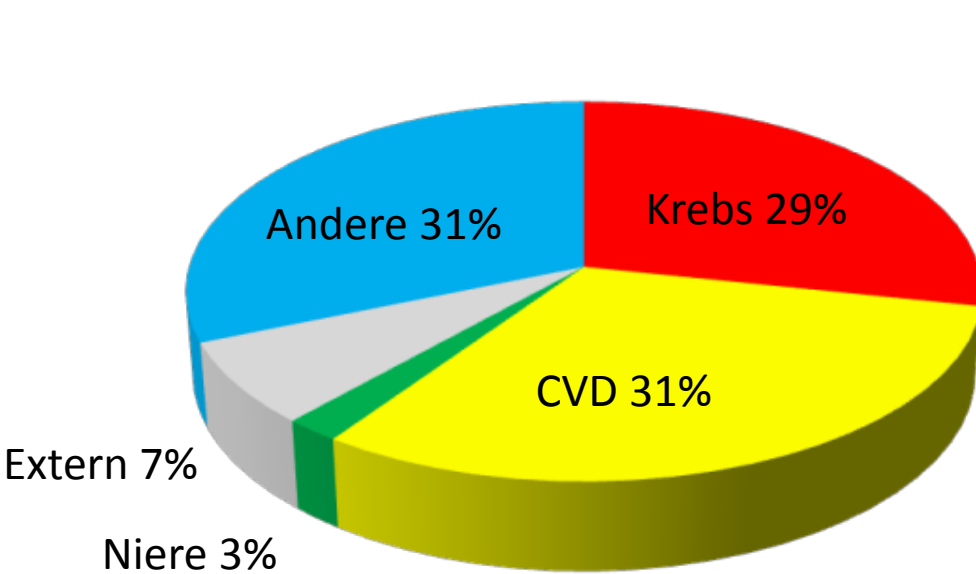


Lancet 2009;373:1265-1272

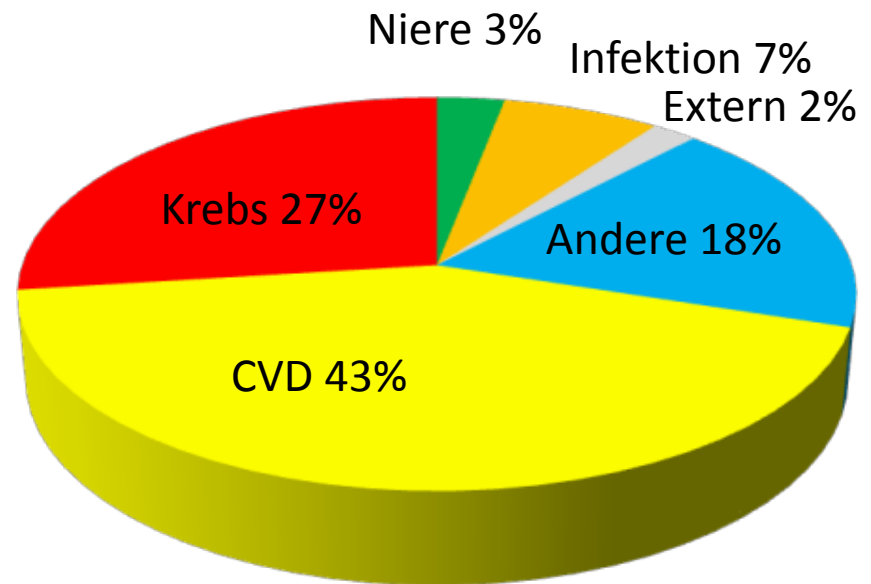
Lancet 2008;371:117-125

Arch.Intern.Med.2005;165:1410-1419

Todesursachen bei Typ-2 Diabetes



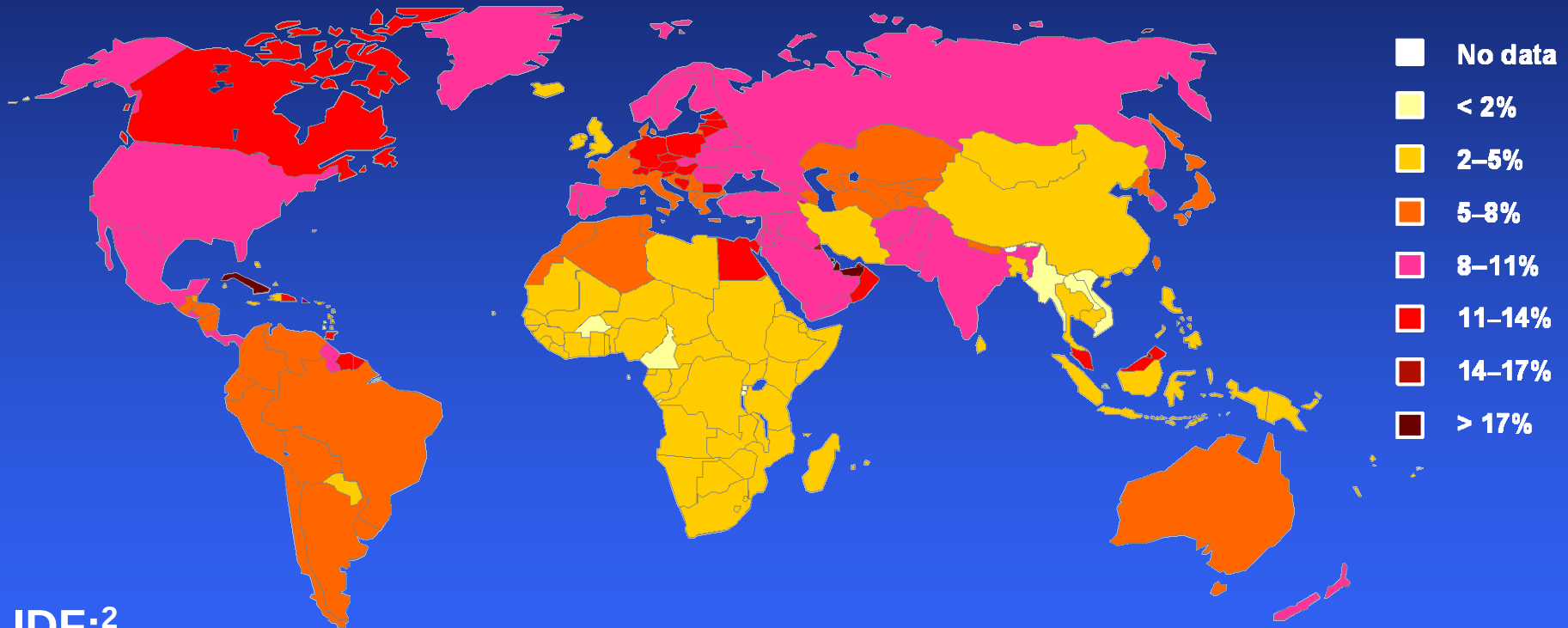
Alberta Diabetes Surveillance System
www.albertadiabetes.ca



Pathways Epidemiologic Study
Lin et al. Ann Fam Med 2009

Diabetes: the growing global burden

Prevalence estimates of diabetes mellitus **2025**¹



IDF:²

- Diabetes currently affects **246 million** people worldwide
- It is expected to affect **380 million** by 2025

¹Adapted from IDF. E-Atlas. Available at: www.eatlas.idf.org (accessed 05.03.07).

²Diabetes Atlas, third edition © International Diabetes Federation, 2006.

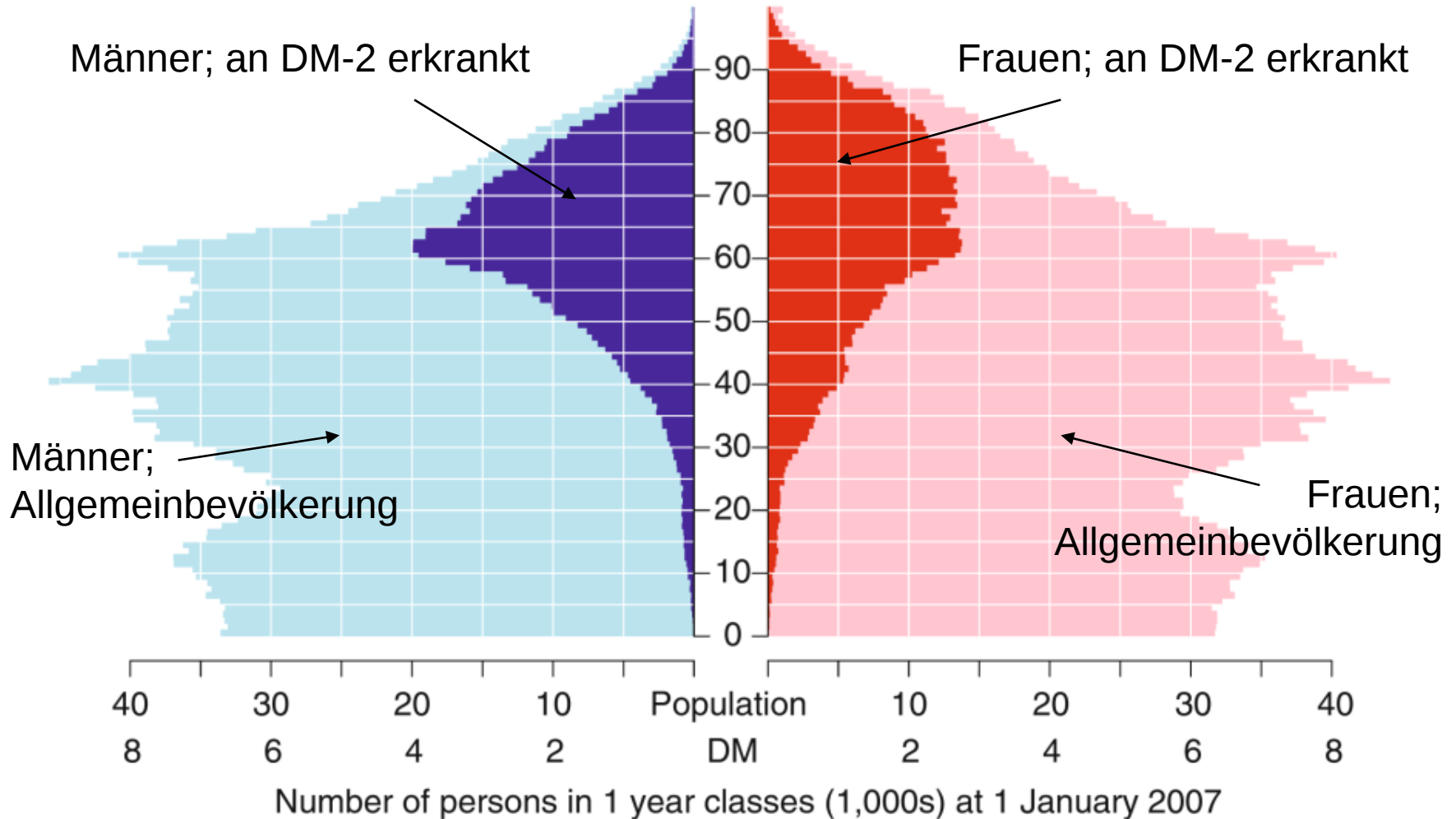
In AUT soviel DM wie Salzburg / Kärnten Einwohner

Region	Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2008
Österreich	8.336.549
Burgenland	282.172
Kärnten	560.579
Niederösterreich	1.601.183
Oberösterreich	1.409.123
Salzburg	528.276
Steiermark	1.206.206
Tirol	702.063
Vorarlberg	366.777
Wien	1.680.170

Q: STATISTIK AUSTRIA, Mikrozensus, Regionale Gesamtrechnungen, F&E-Statistik. Erstellt am 08.09.2009.

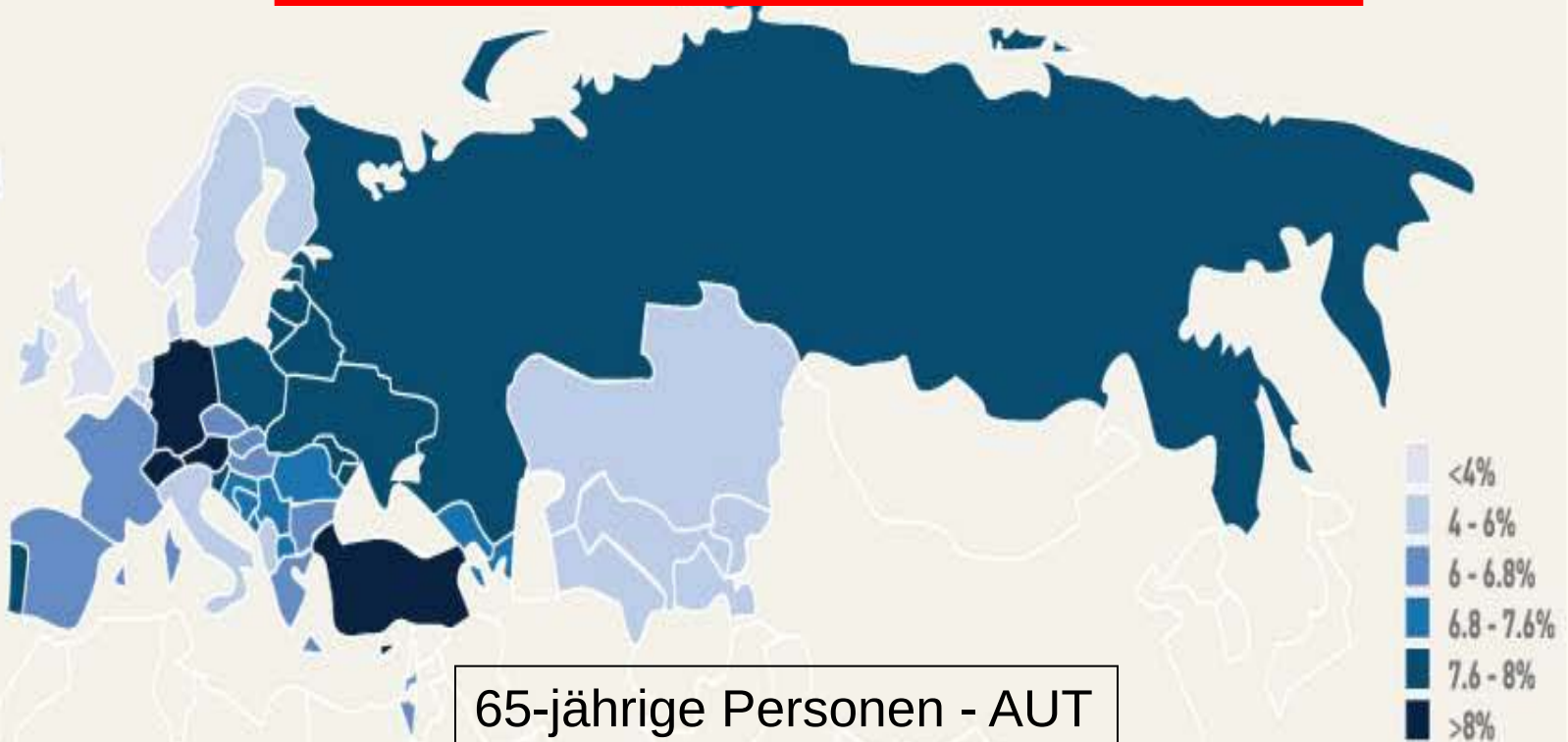
Dänisches Diabetesregister

Verteilung der Inzidenz relativ zur Bevölkerung



Geschätzte Diabetes - Prävalenz (%) – Personen im Alter von 20-79 Jahren in Europa 2010 (IDF)

Deutschland mit 12 % in Europa am höchsten, jeder **2,4.** im Jahr 2000 Geborene entwickelt **DM**

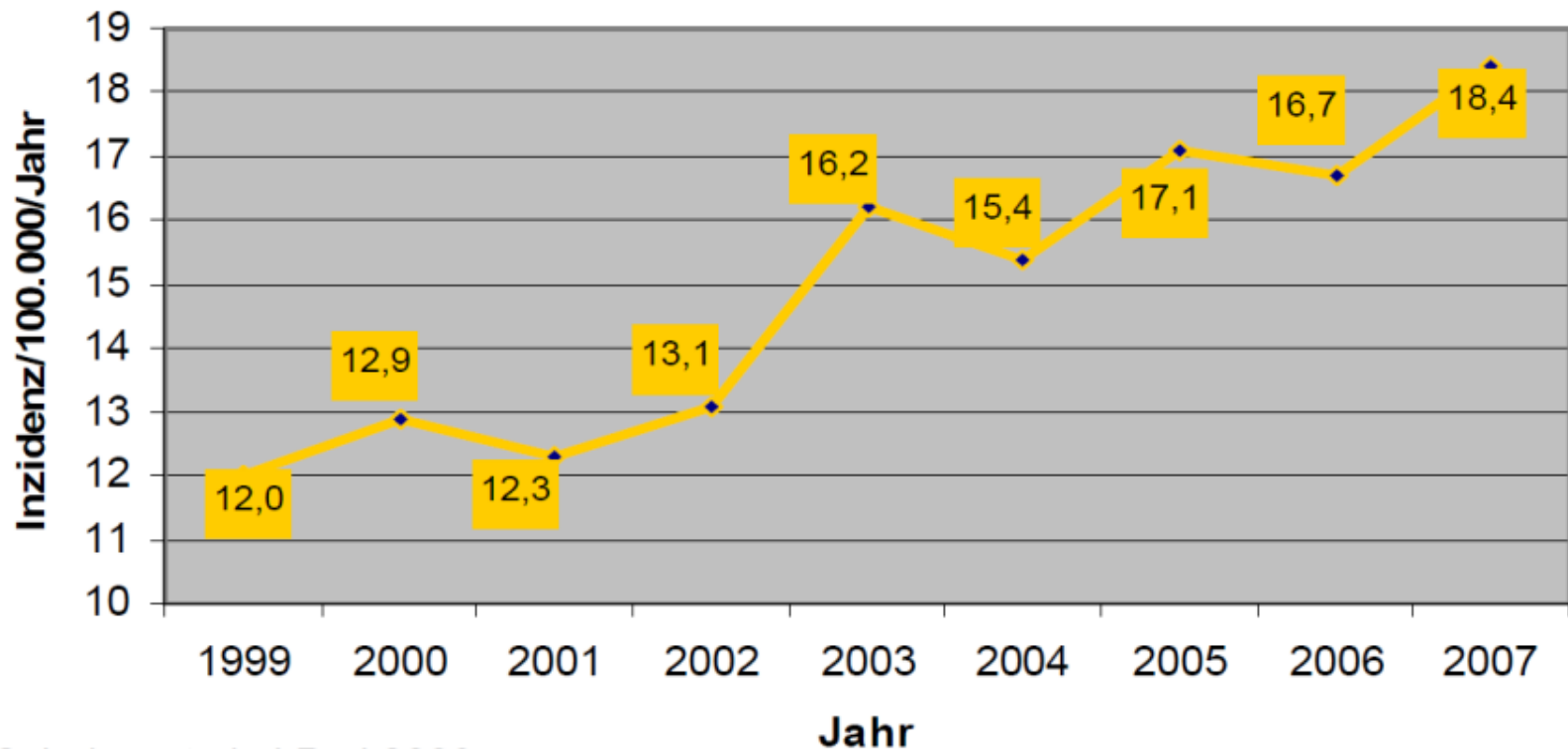


65-jährige Personen - AUT

- 10 % bekannter DM
- 10 % nicht diagnostizierter DM
- 30 % gestörte Glukosetoleranz

DMT1-Inzidenz <15 J (ganz Österreich)

Inzidenz DMT1/100.000/Jahr < 15 Jahre
(1999-2007)



Schober et al, J Ped 2009

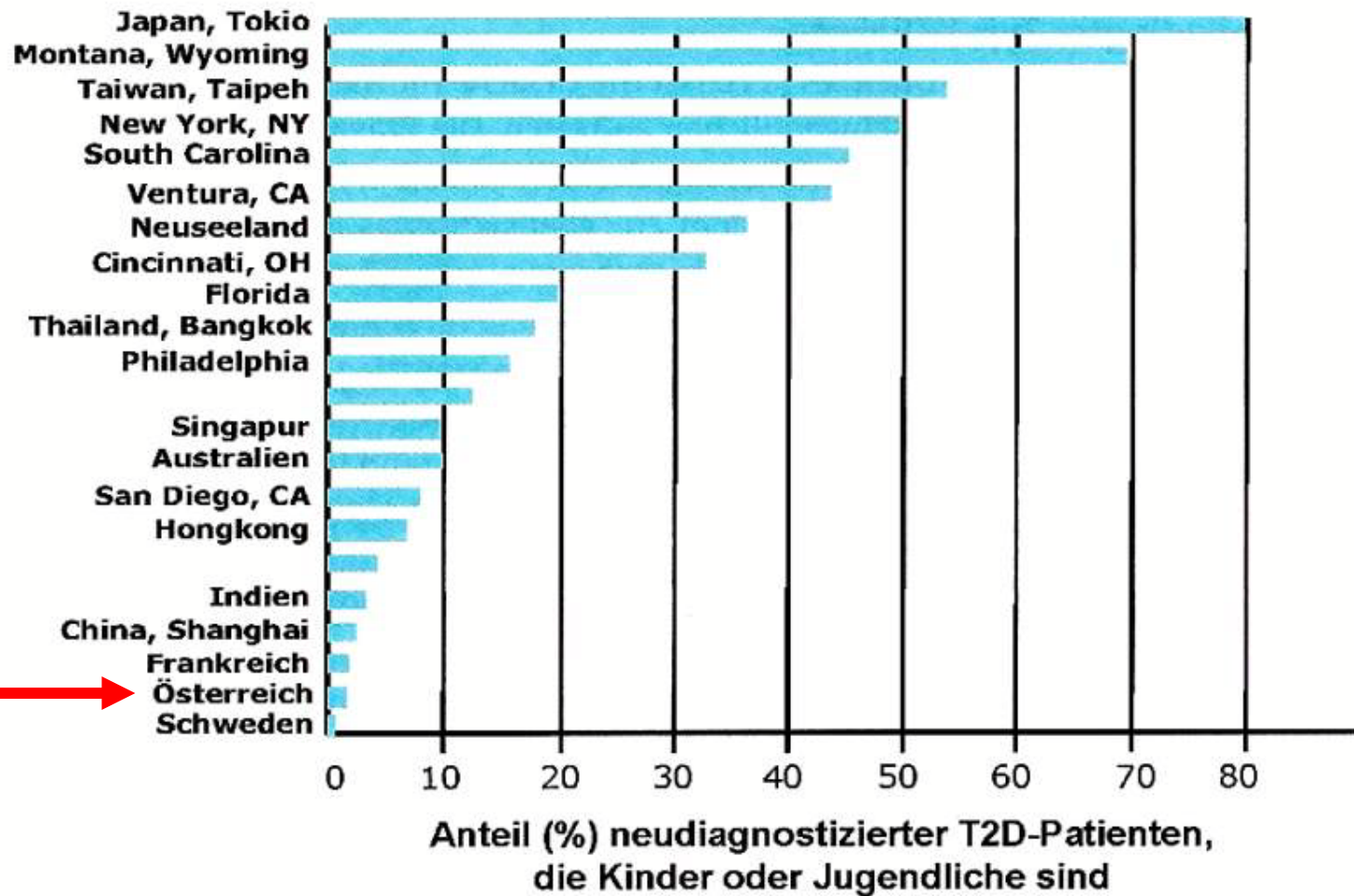
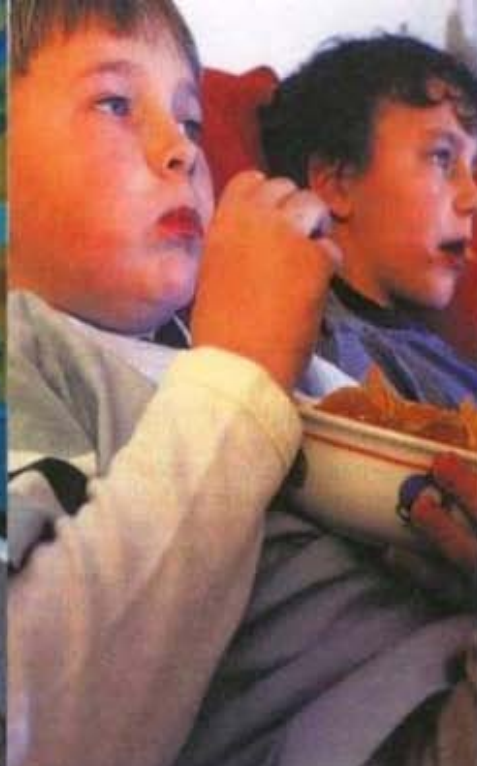
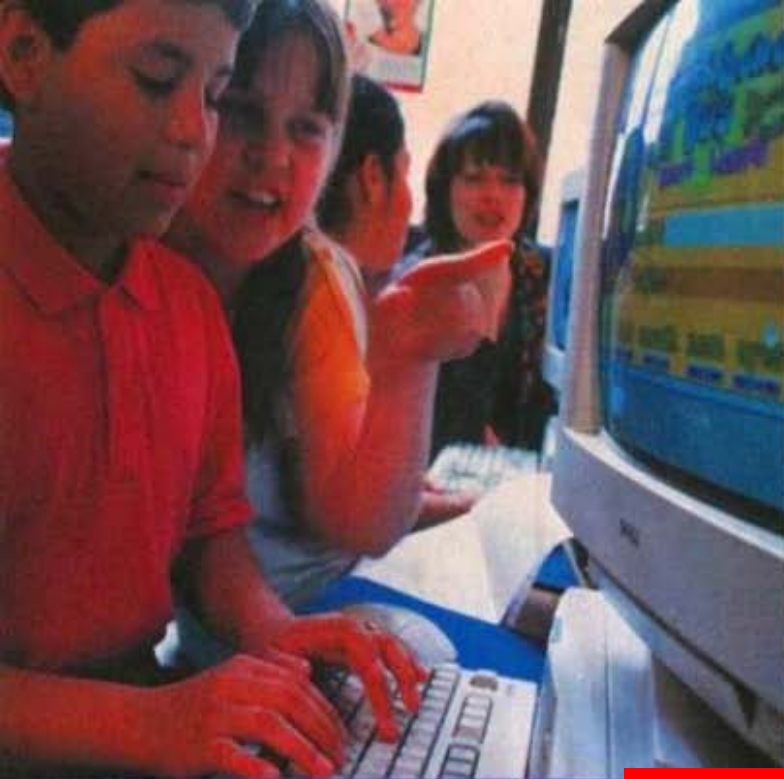


Abb. 1 Steigender Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes weltweit (Quelle: [10]).

Kordonouri O et al. Diabetestherapie bei Kindern und Jugendlichen Diabetologie 2009; 4: R53–R72



Falsche Ernährung
Bewegungsmangel
Übergewicht

Netzwerk- und Fernsehkinder



7.5 Mio Menschen:
50 Millionen Kilo
Übergewicht

konsumierter
Energieüberschuss
ca. 400 Milliarden
Kalorien.

600 000 Personen
könnten ein Jahr
lang ernährt werden

J.Hörmann

Die Schweiz wird immer dicker

Der Bund will mit einem neuen Programm nun bereits Fünf- bis Zehnjährige zu Sport und Bewegung animieren

DIE SCHWEIZER Bevölkerung wird immer dicker. «Die Zuwachsrate ist stellenweise höher als in den USA», schreibt das Bundesamt für Sport (Baspo) in einem Papier. 37 Prozent der Erwachsenen sind übergewichtig oder gar fettleibig. Bei den Kindern sind es 20 Prozent (Stand 2002) – das entspricht im Vergleich zu 1980 einer Verdoppelung.

Mittlerweile tragen die rund 7.5 Millionen Einwohnerinnen und Einwohner 50 Millionen Kilo Übergewicht mit sich herum. Das entspricht einem konstanten Energieüberschuss von gegen 400 Milliarden Kalorien. «Damit», so das Bundesamt für Sport, «könnten rund 600 000 Personen ein Jahr lang ernährt werden.»

Die Folgen gehen ins Geld. Auf 2.7 Milliarden Franken belaufen sich die volkswirtschaftlichen Kosten pro Jahr – 3 Prozent der gesamten Gesundheitskosten. Wenn diese Entwicklung anhält, werden die Ausgaben von derzeit 83 Milliarden Franken 2030 fast zweieinhalbmal so hoch sein.

DIESEN TREND will das Baspo nun brechen. Das Amt setzt dabei bei den Jüngsten an. «Die Beweglichkeit, die koordinativen Fähigkeiten und die körperliche Leistungsfähigkeit der Kinder nehmen tendenziell ab», erklärt Baspo-Direktor Matthias Rumond. «Kaum ein Kind kommt noch eine Stunde auf oder kann den Parcours bauen.» Überdies erkranken immer mehr Jugendliche an Diabetes. Und 60 Prozent der fettleibigen Kinder nehmen ihr Übergewicht ins Erwachsenenalter mit.

Mit dem Programm «Kinder und Sport» soll den Fünf- bis Zehnjährigen die Freude an der Bewegung vermittelt werden. Das Angebot ist wie Jugend und Sport freiwillig. Ein Pilotprojekt läuft seit August letzten Jahres. Im Dezember hat das Parlament 2 Millionen Fran-



Sport hilft beim Abnehmen

Ob joggen, walken oder Velo fahren – richtig betrieben, kann das **Wohlfühlgefühl gesteigert und das Gewicht verringert** werden. Wichtig ist Meiss, starrt auf seinen Körper zu hören, nur Sport zu treiben, wenn man sich gesund fühlt, und nicht zu überreiben. Man muss ja nicht gleich einen Marathon vor Augen haben, wenn man mit joggen beginnt. Die Kadenz kann von Mal zu Mal gesteigert werden. Aber nie so sehr, dass man nicht mehr in der Lage ist, mit jemandem zu sprechen. Wichtig ist die Regelmässigkeit. Dreimal wöchentlich sollte man seine Laufschiene schätzen. Und sei es nur für 30 Minuten. Nicht vergessen: **Stretching und Gymnastik** mit warmen Muskeln gehören ebenso dazu wie die abschliessende Erholung. Viel Spass! (200)

ken gesprochen, die in die Anbahnung der Leiter seien in die Konzeption von Lehrmitteln und Handbüchern fliessen.

Doch weit reicht das Geld nicht. Keinem will das Programm deshalb im neuen Sportförderungsgesetz, das demnächst vom Bundesrat behandelt werden soll, verankern. Um die nötige Brei-

tenwirkung zu entfalten, braucht es gemäss dem Baspo-Chef künftig 20 Millionen Franken pro Jahr.

DIESES GELD dürfte er auch erhalten. Dafür spricht nicht nur die neue Zusammensetzung des Bundesrates. Denn: Die SVP wird im Parlament bei diesem Geschäft kaum opponieren. Nationalrat und

Gesundheitspolitiker Toni Bortoluzzi (ZH) hat zwar seine Bedenken, was staatliche Eingriffe betrifft, und sieht zuerst Gemeinden und Kantone in der Pflicht. Doch unter dem Gesichtspunkt der Gesundheitsprävention kann man eigentlich nicht dagegen sein. (davo) (100)

» KOMMENTAR SEITE 15

KABEG

LKH LAAS



1957
FAST-FOOD
HAMBURGER
1 oz.
210 calories

the U.S. that there are 3,800 calories per person per day, and we only need about half of that," says Marion Nestle, chair of the Department of Nutrition and Food Studies at New York University. Judy Putnam, who studies food and nutritional patterns for the U.S. Department of Agriculture, agrees. USDA food-supply data show a 500-calorie-per-person daily in-

finer grains, 32 percent from added fats, and 24 percent from more sugar.

Hard to believe, but Americans consume the equivalent of 20 to 33 teaspoons of sugar per person per day. About 30 percent of it is in soft drinks, but sugar is also the No. 1 additive. It is found in a variety of foods, says Putnam: "It turns up in some unlikely places, such as pizza, bread,



Today
FAST-FOOD
HAMBURGER
6 oz.
618 calories

fat, including more saturated fat, less fiber, more cholesterol, and more calories than homemade meals. In 1977-78, Americans ate about 19 percent of their total calories out. By 1995, they were eating 34 percent of their calories away from home. "The size of this increase is enormous," says UNC's Popkin, who analyzes the USDA's dietary surveys. "There has been a more than doubling of the calories con-

ing, marketing cost more," says NYU's Nestle. "So, it's very profitable to make larger portions." When McDonald's opened, its original burger, fries, and 12-ounce Coke provided 590 calories. Today, a supersize Extra Value Meal with a Quarter Pounder With Cheese, supersize fries, and a supersize drink is 1,550 calories. An order of movie theater popcorn was about 3 cups in 1957. Now,

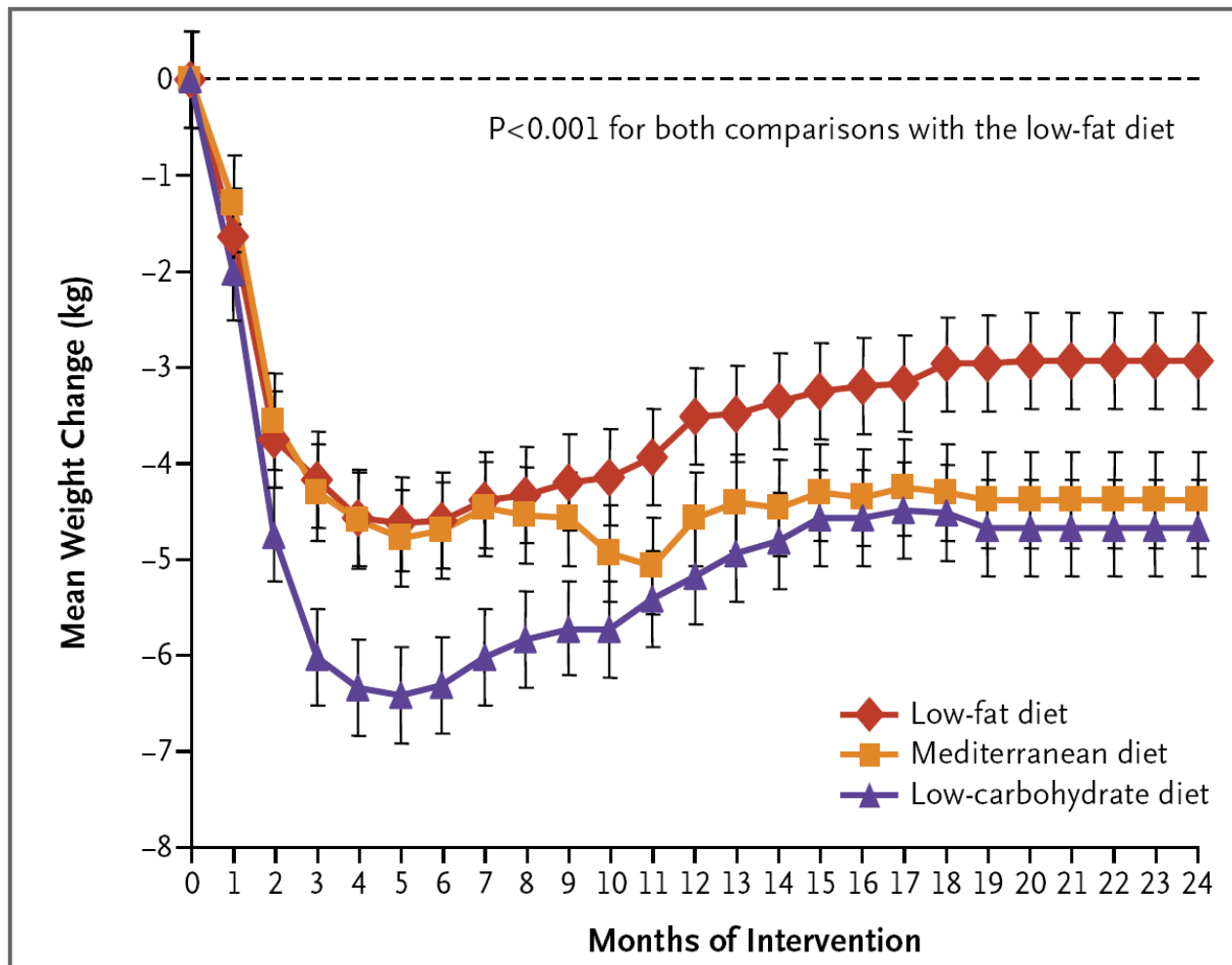


Figure 2. Weight Changes during 2 Years According to Diet Group.

Vertical bars indicate standard errors. To statistically evaluate the changes in weight measurements over time, generalized estimating equations were used, with the low-fat group as the reference group. The explanatory variables were age, sex, time point, and diet group.

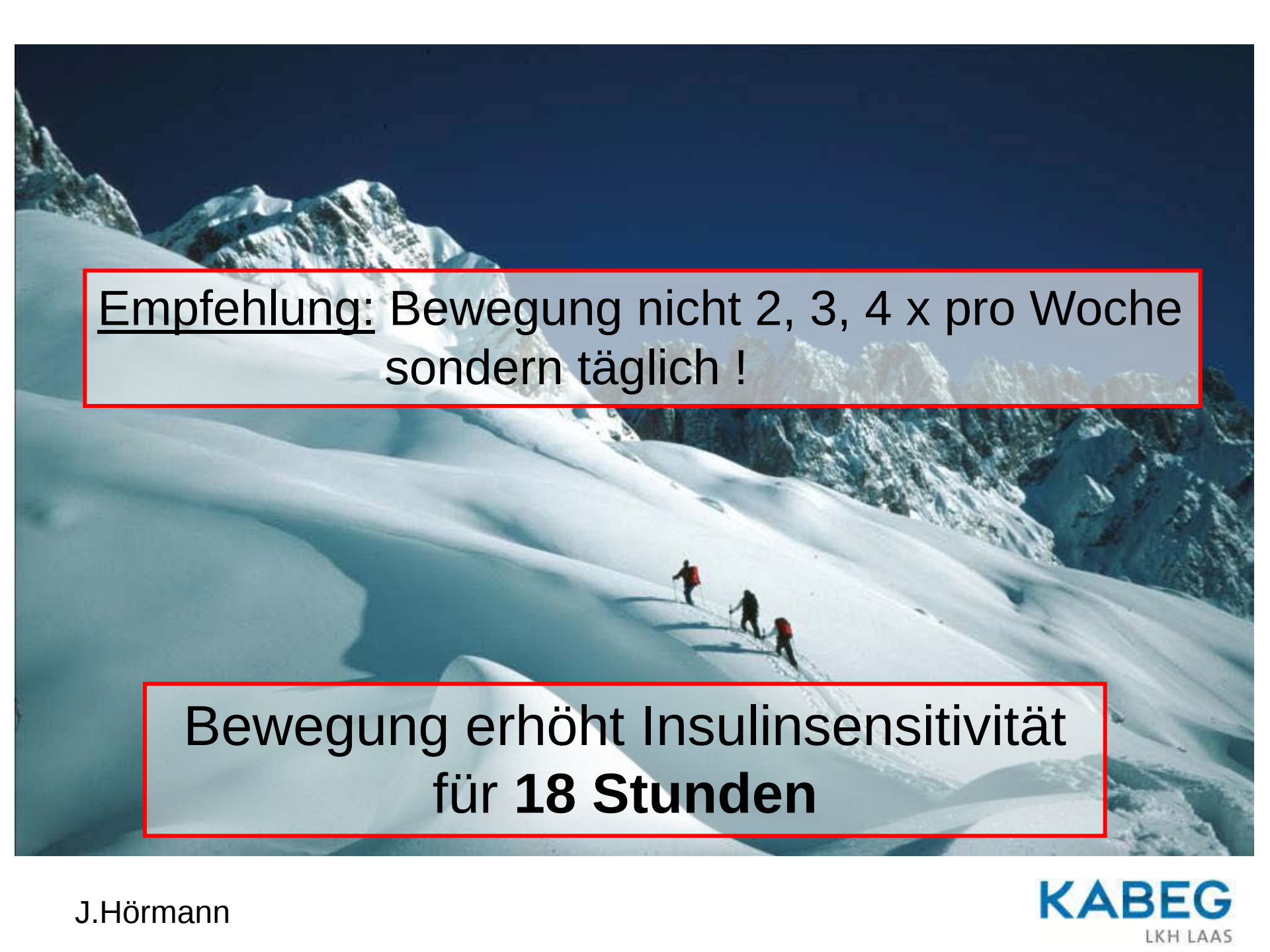


Winston Churchill

1874 - 1965

„ no sports „

„Keine Stunde, die man mit Sport verbringt, ist verloren“



Empfehlung: Bewegung nicht 2, 3, 4 x pro Woche
sondern täglich !

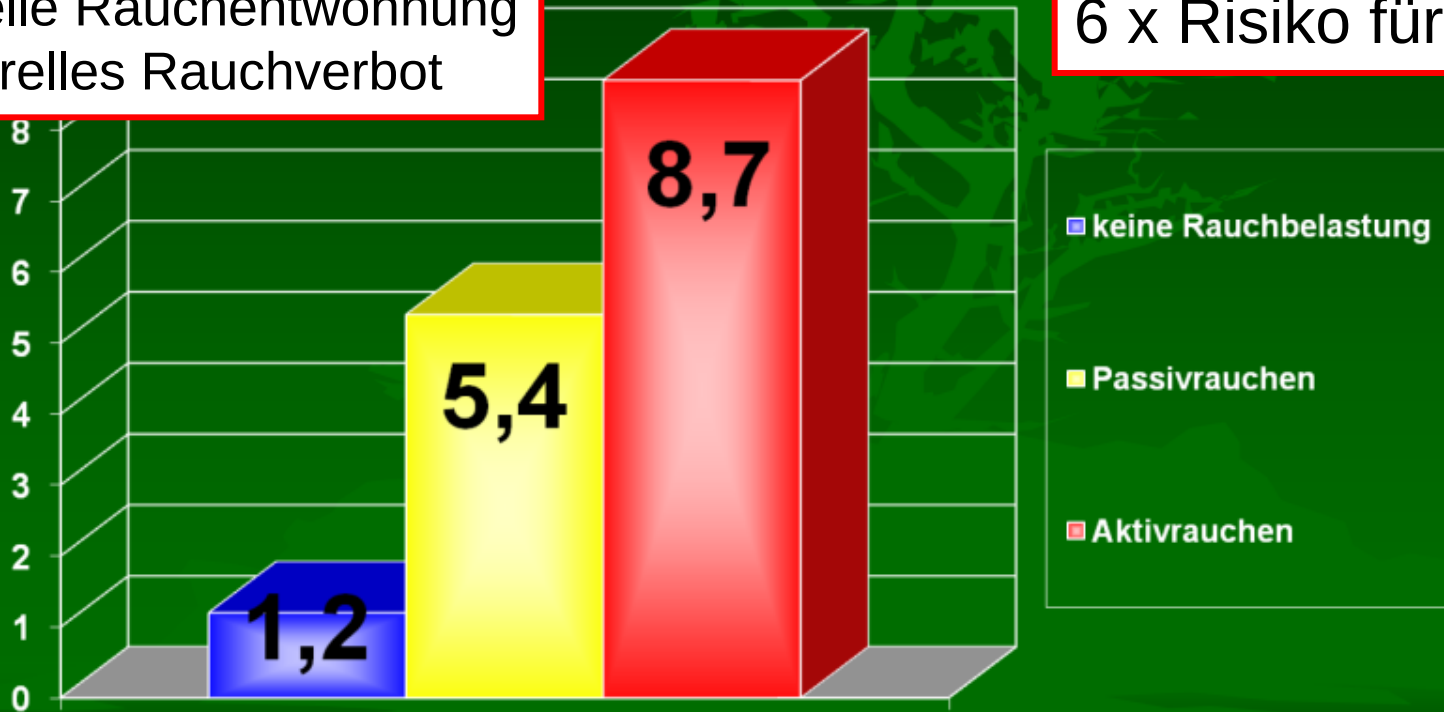
Bewegung erhöht Insulinsensitivität
für **18 Stunden**

Tabakrauch & Metabol. Syndrom bei Jugendlichen

2273 Jgdl., 12 – 19 a, Cotinin, self-Report, Umweltanamnese
MS lt. NCEP III: Ø 5,6 %

Individuelle Rauchentwöhnung
Generelles Rauchverbot

4 x Risiko für DM-2
6 x Risiko für MS

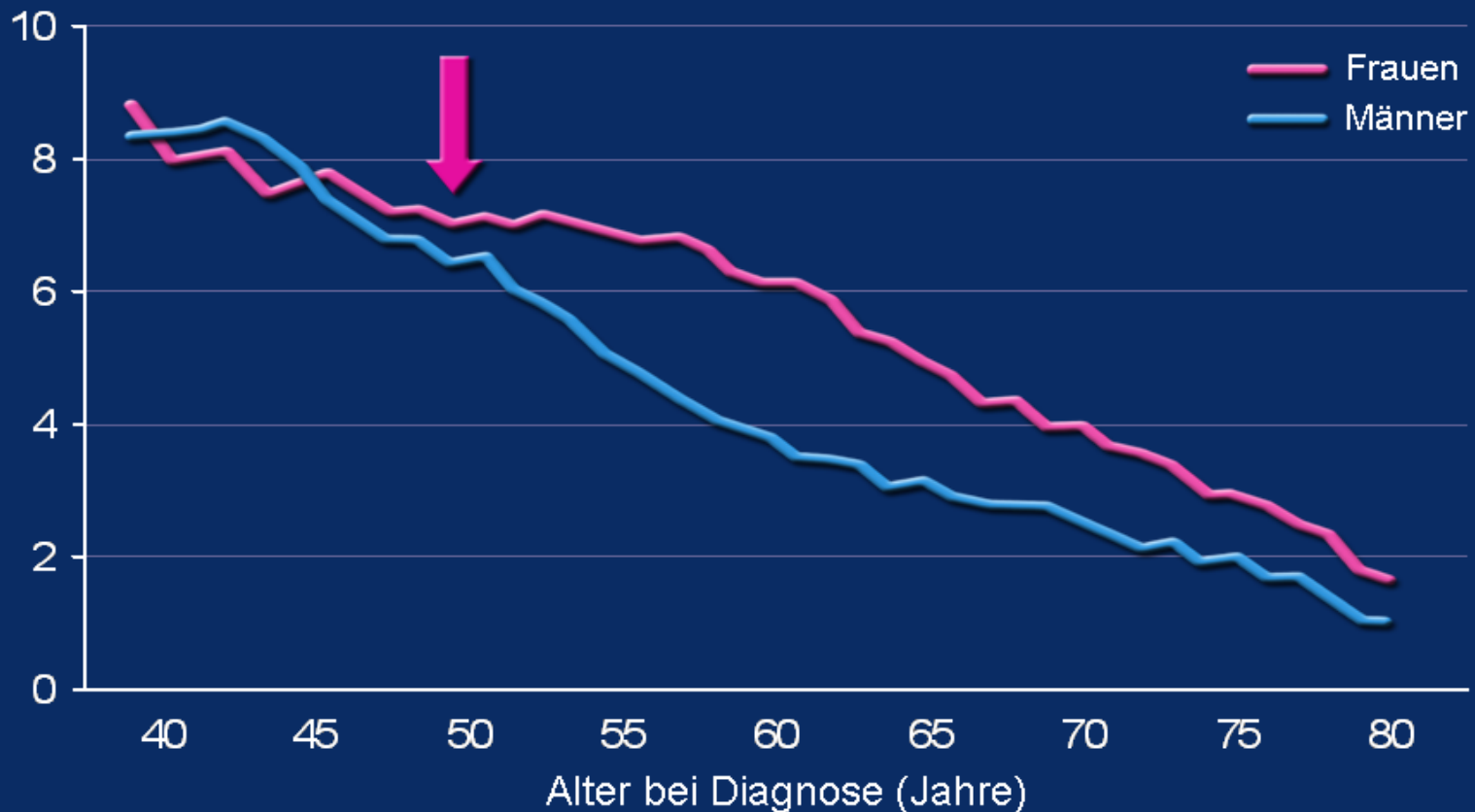


Weitzman et al, Circulation 2005

Brath: fum

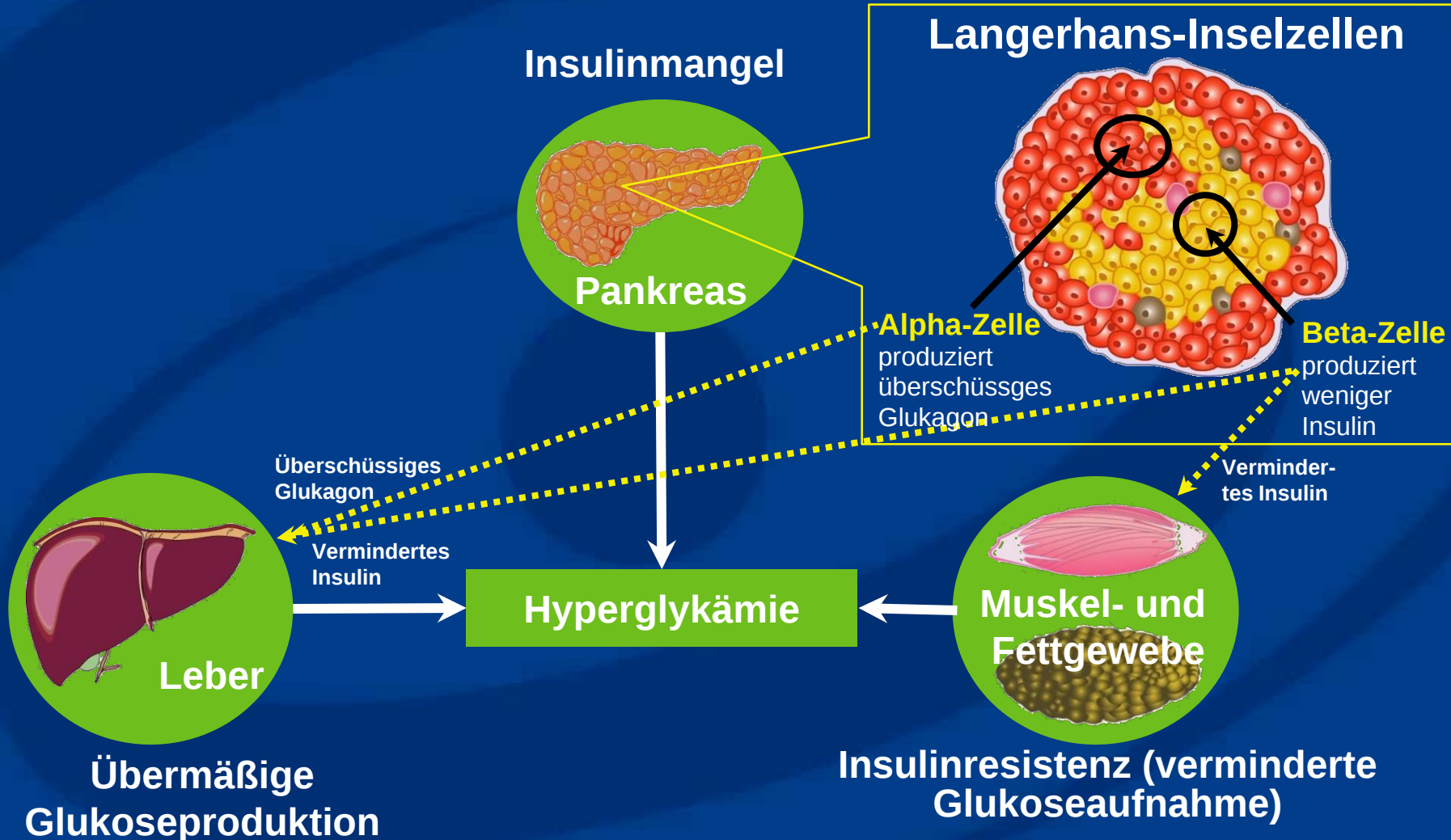
Reduktion der Lebenserwartung von Typ 2 Diabetikern zum Zeitpunkt der Diagnose

Reduktion der geschätzten Lebenserwartung (Jahre)



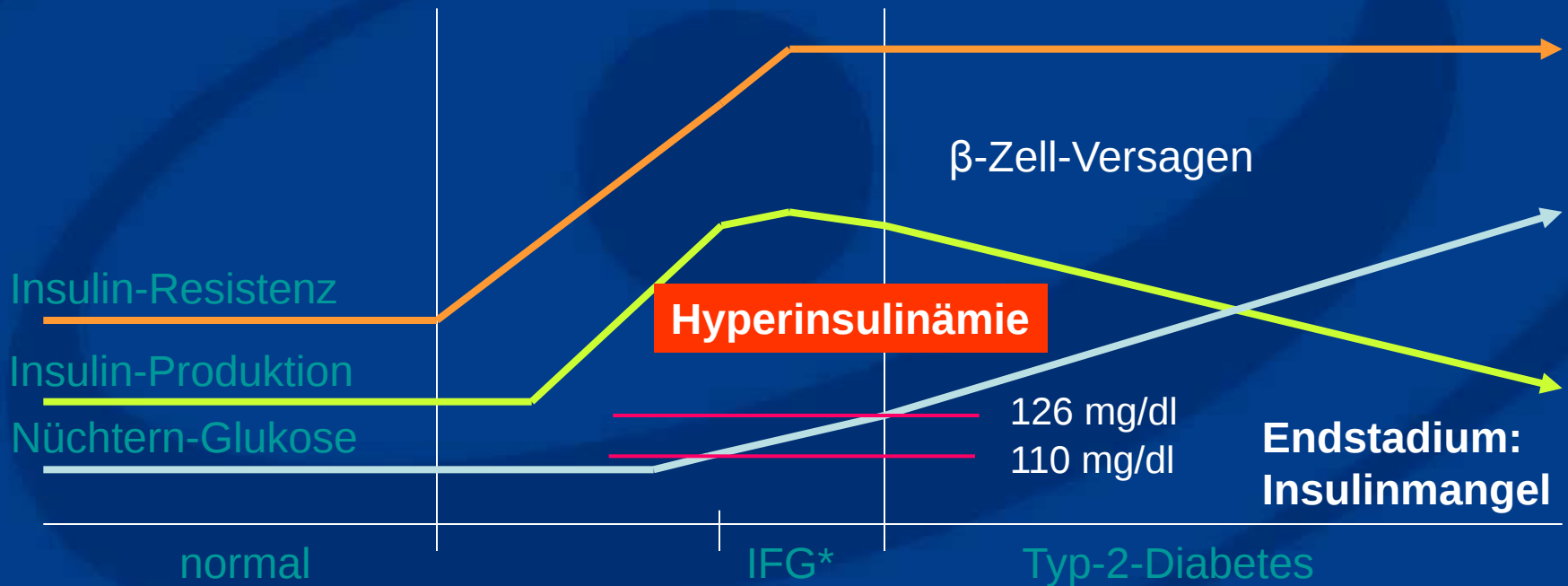
Roper et al. *BMJ* 2001;322:1389-93

Die Pathophysiologie von Typ-II-Diabetes umfasst drei primäre Defekte



Adaptiert nach Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427–1483; Buchanan TA *Clin Ther* 2003;25(suppl B):B32–B46; Powers AC. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:2152–2180; Rhodes CJ *Science* 2005;307:380–384.

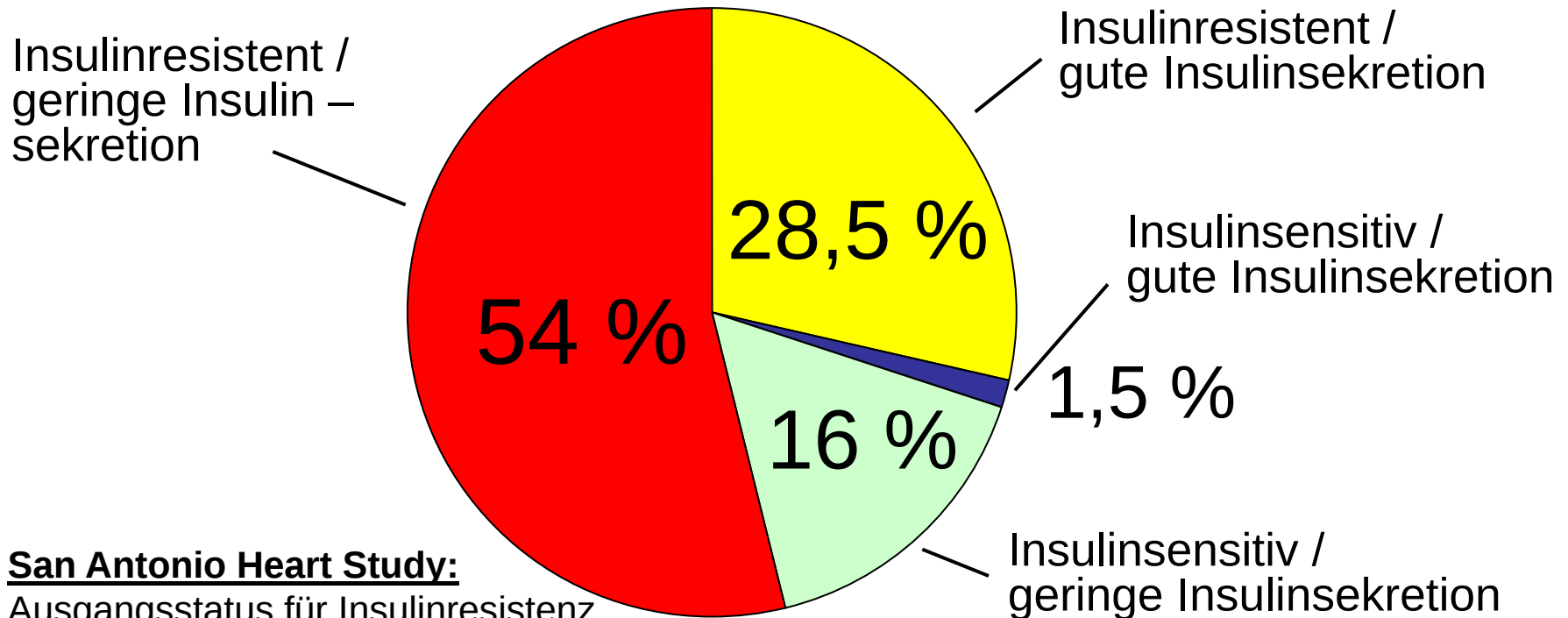
Insulin-Resistenz und Typ-2-Diabetes: Zeitlicher Verlauf



*IFG: gestörte Nüchternglukose

Nach DeFronzo R: 1998

Manifestation des Typ-2 Diabetes abhängig vom Ausgangswert der Insulinsensitivität und Insulinsekretion



San Antonio Heart Study:

Ausgangsstatus für Insulinresistenz und Insulinsekretion bei Pat., die während 7 Jahren follow up T2-DM entwickelten, n = 195

J.Hörmann (adapted from: Haffner et al, Circulation 101:975,2000)

KABEG

LKH LAAS

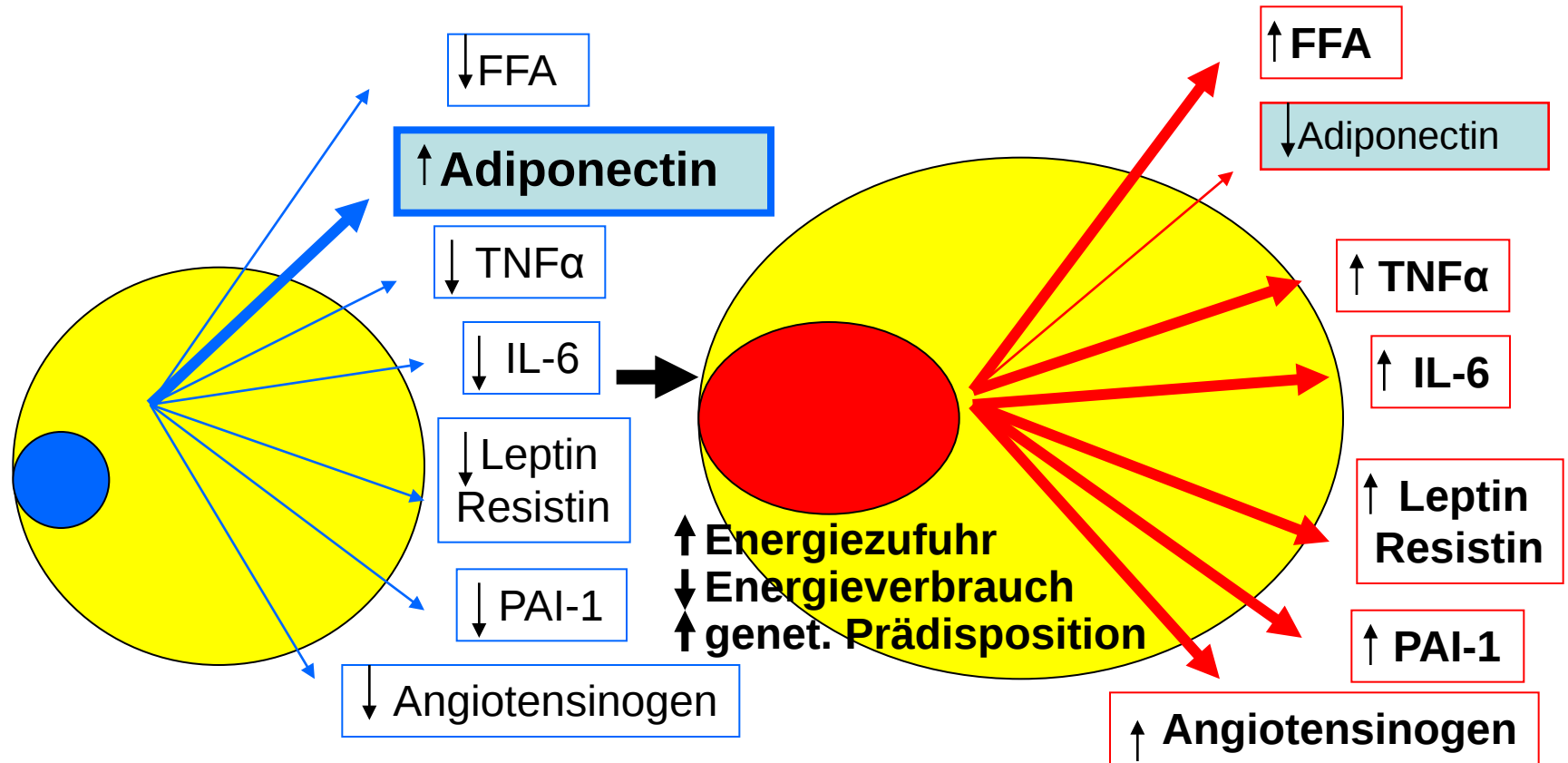


Bauchumfang: M < 100 cm
F < 90 cm



Abb. 1 ▲ Typische klinische Erscheinungsformen abdominaler Fettverteilung bei Patienten mit viszeral betonter und subkutan betonter Adipositas

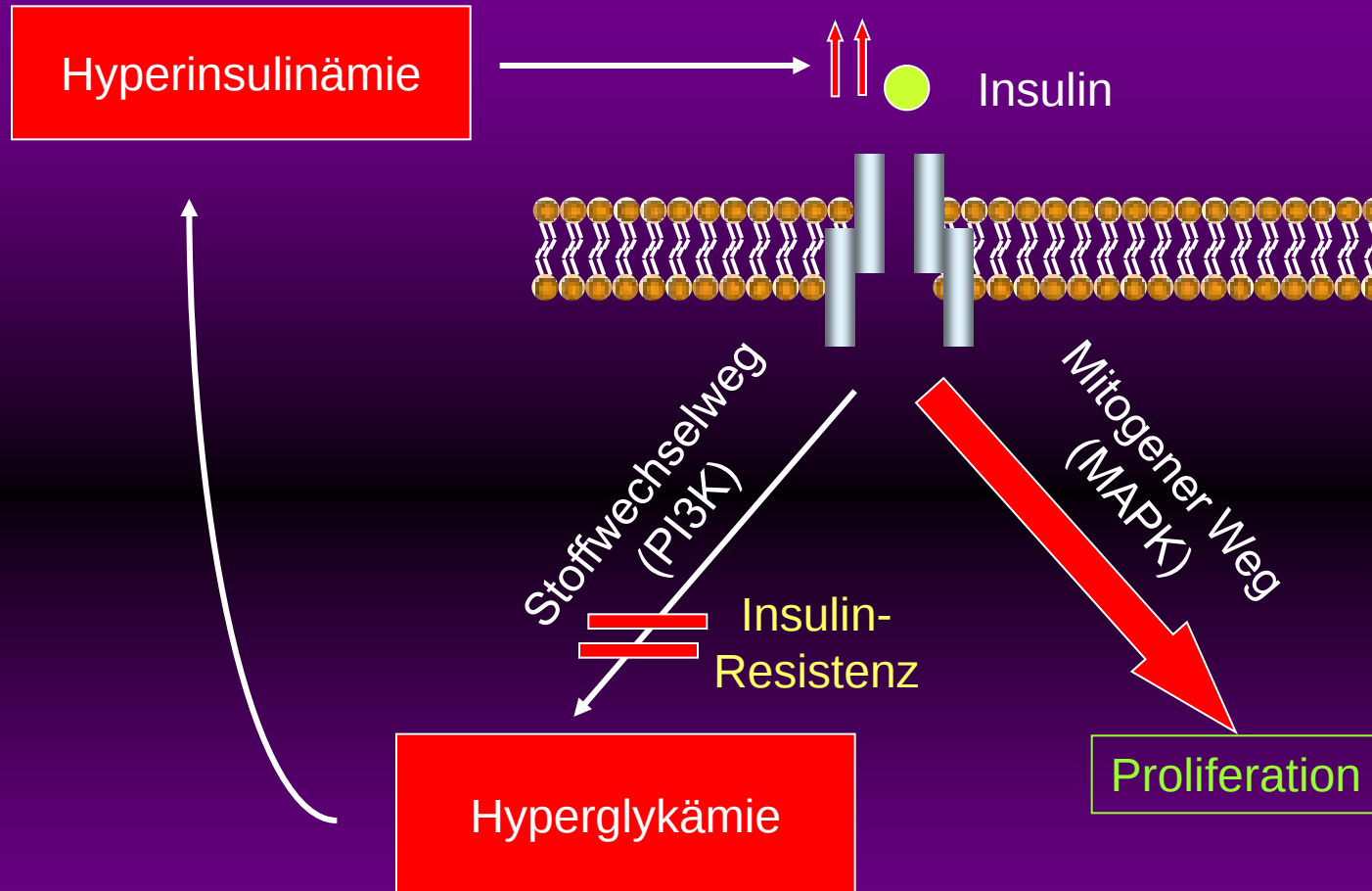
„Overflow“ Hypothese



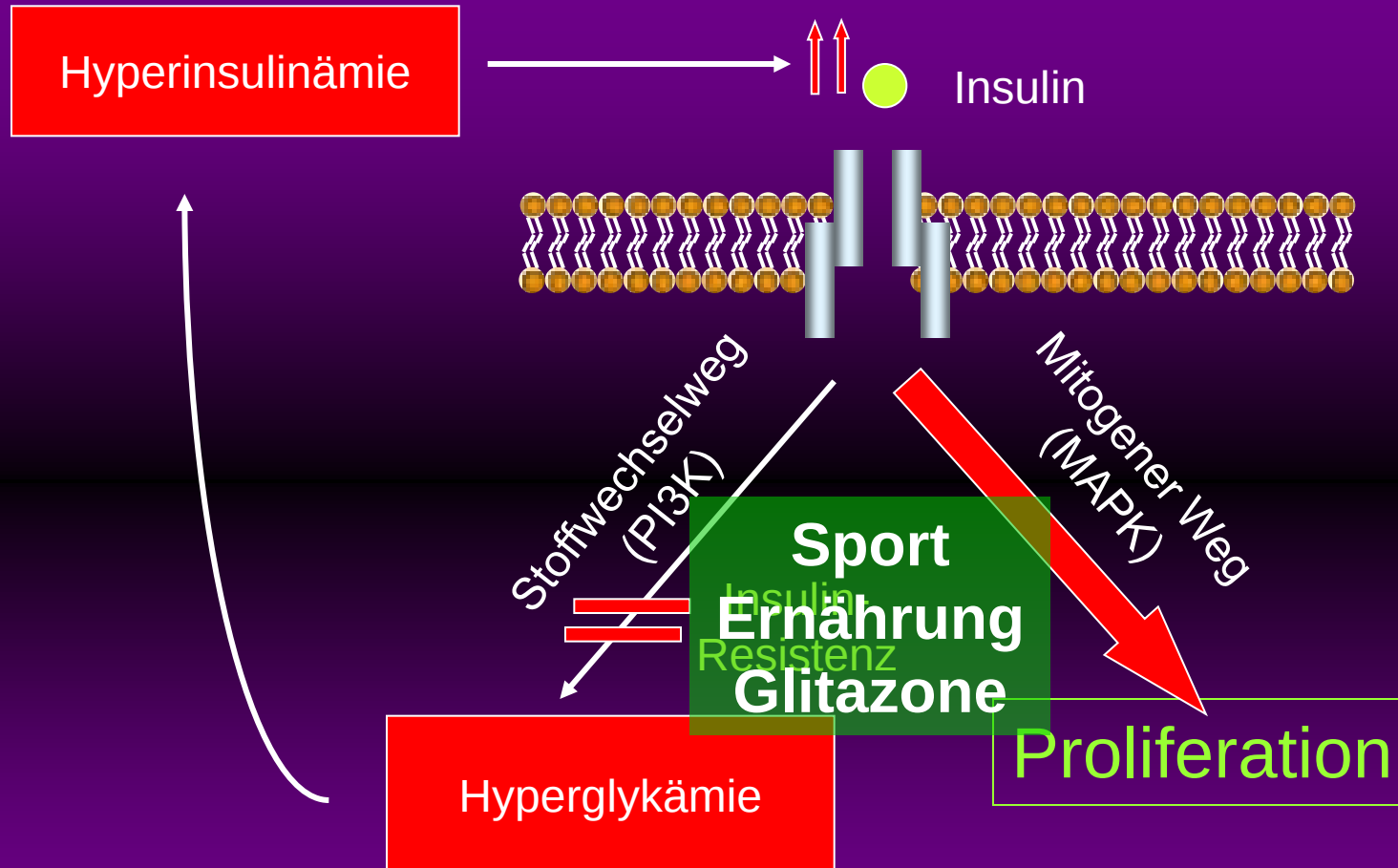
normaler Adipozyt – Insulin sensitiv
fähig weitere TG zu speichern
(bes. in **subcutanen** Depots)

dysfunktioneller Adipozyt – Insulin resistent
unfähig weitere TG zu speichern
(bes. in **viszeralen** Depots)

Hyperinsulinämie: pathophysiologische Bedeutung



Insulin-Sensitizing: Wiederherstellung der Signalübertragung





ACHORD
Alliance for Canadian Health
Outcomes Research in Diabetes

Diabetes & Cancer Risk

Meta-analyses, 2005-2007

Pancreas (Huxley, Br J Cancer, 2005); N=36

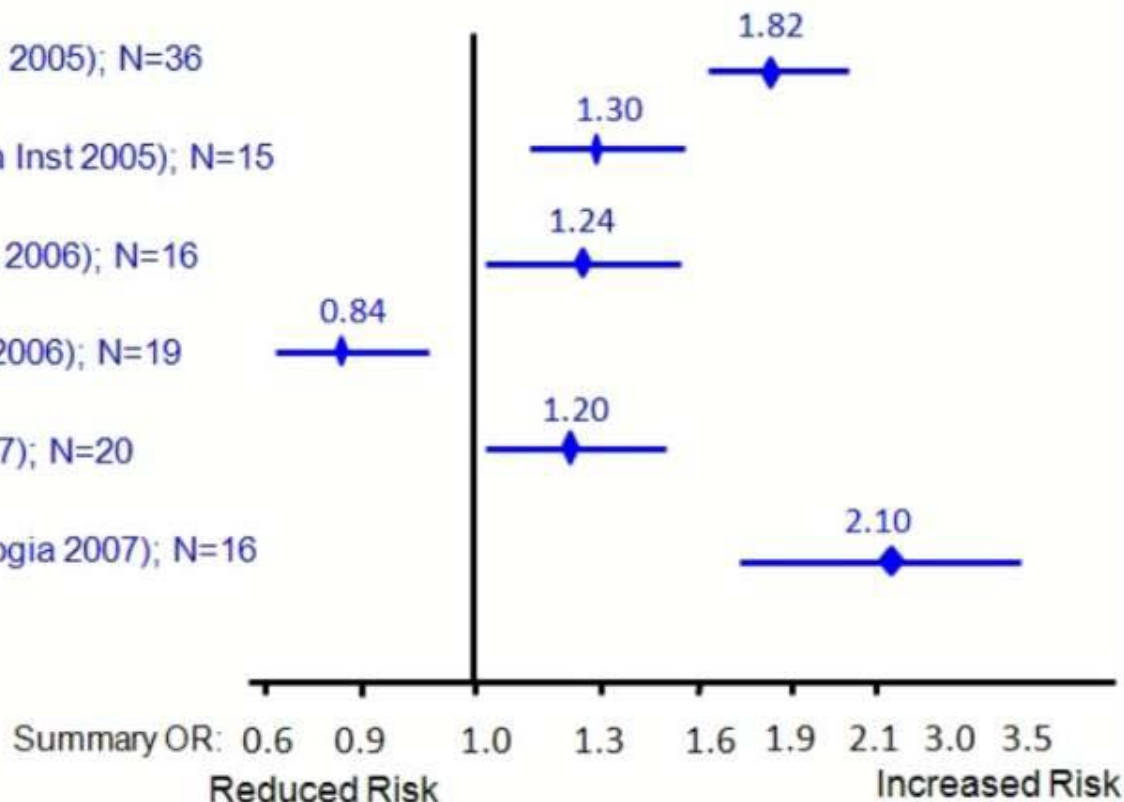
Colorectal (Larsson, J Natl Can Inst 2005); N=15

Bladder (Larsson, Diabetologia 2006); N=16

Prostate (Kasper, Cancer Epi 2006); N=19

Breast (Larsson, Int J Can, 2007); N=20

Endometrial (Friberg, Diabetologia 2007); N=16



2011

Tab. 1 Therapieziele bei Typ-2-Diabetes. (Mod. n. [21] u. [25])

Glukose nüchtern und präprandial	80–110 mg/dl
Blutzucker postprandial	<140 mg/dl
HbA1c optimal	≤6,5%
HbA1c, Handlungsbedarf bei	>7,0%
Blutdruck	<130/80 mm-Hg*
LDL-Cholesterin	<100 mg/dl
HDL-Cholesterin	≥45 mg/dl
Triglyceride	<150 mg/dl
Albuminurie	<20 mg/l*

* bei Nephropathie oder kardiovaskulären Hochrisikopatienten aggressive Blutdrucktherapie (<120/80 mmHg) und Blutzuckereinstellung

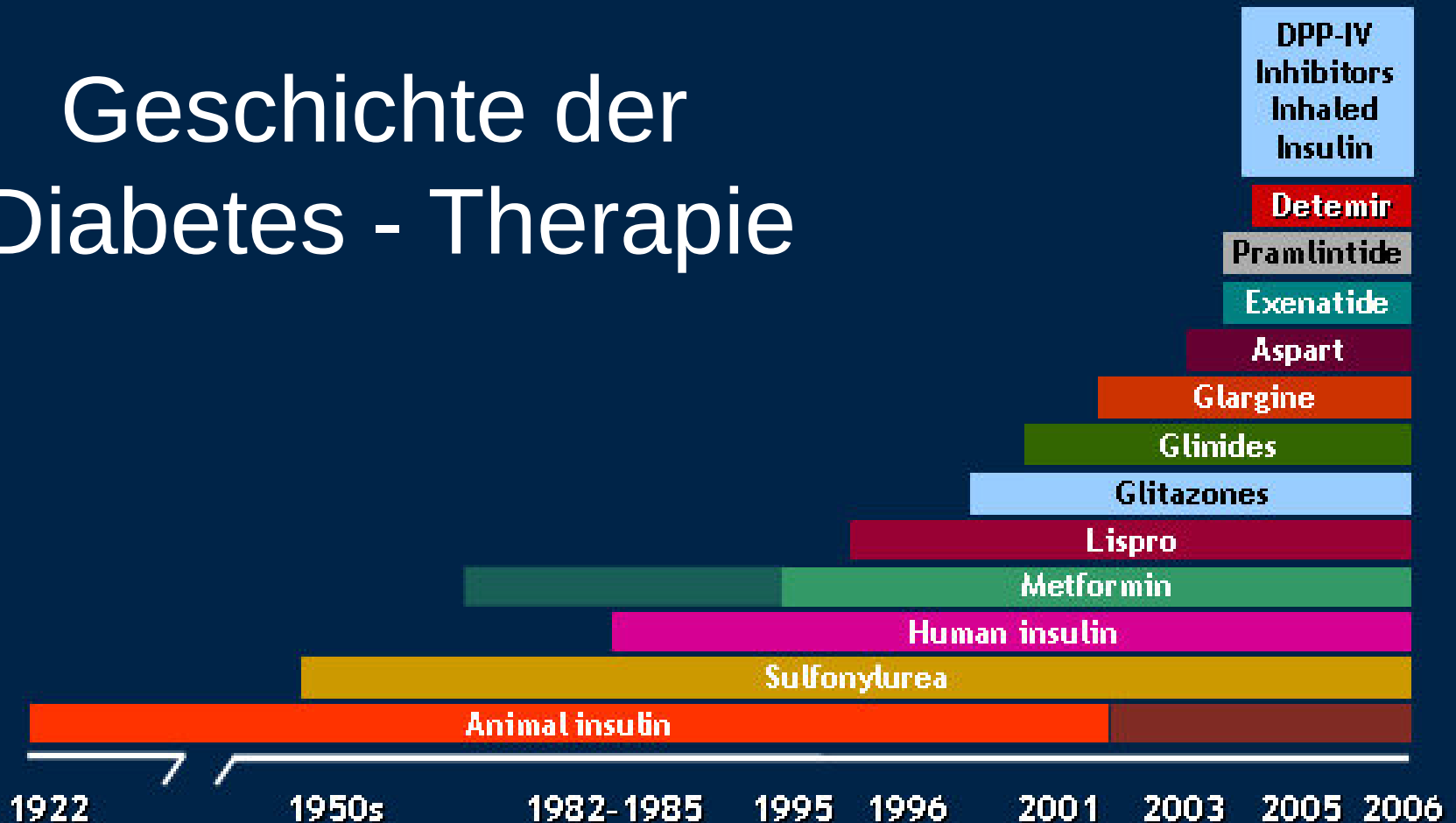
< 6,5 (8,0) %

< 130/80 mmHg

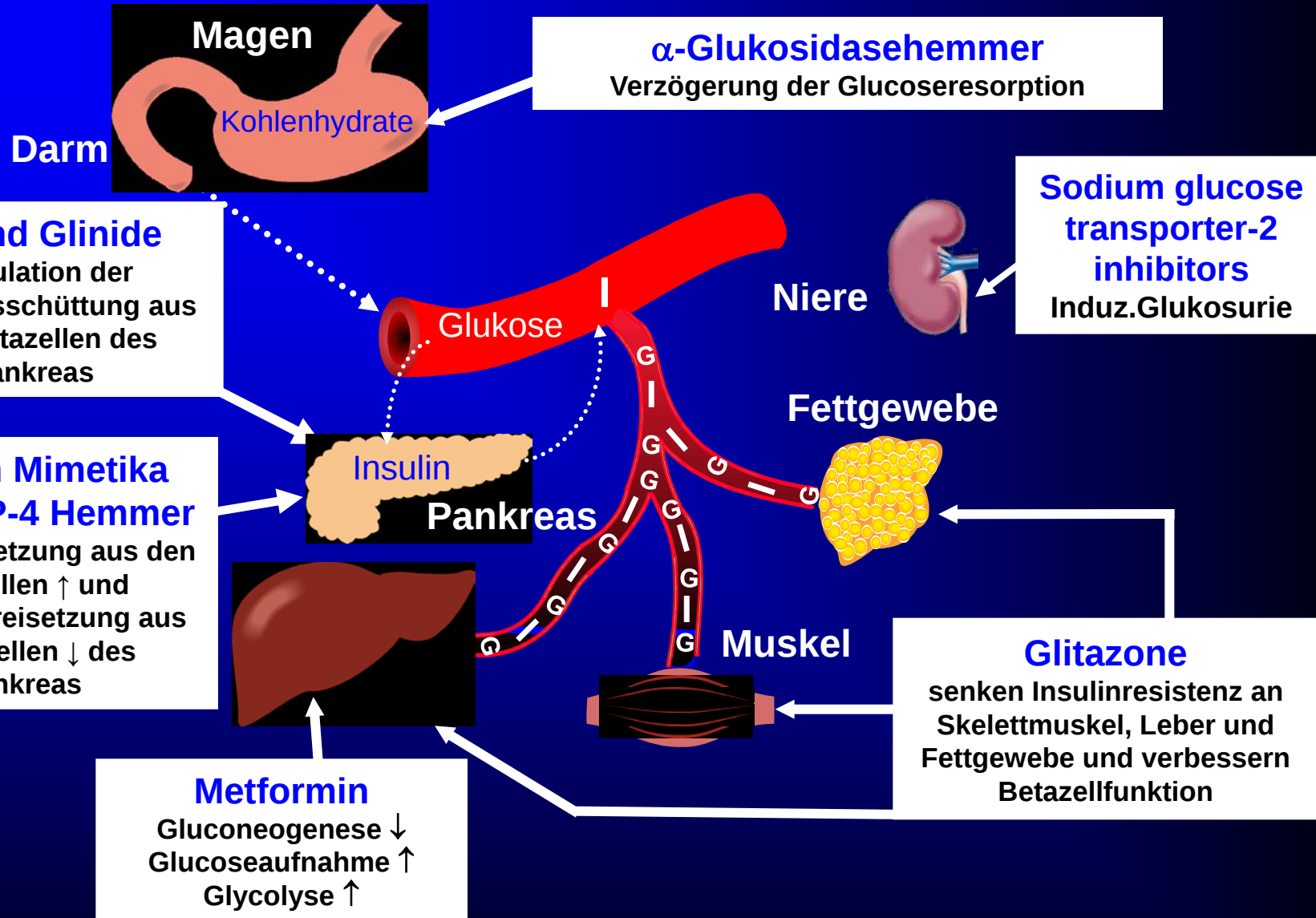
< 100 (70) mg/dl

- gesunde Ernährung
- körperliche Bewegung
- Gewichtsnormalisierung
- Nicht – Rauchen

Geschichte der Diabetes - Therapie



Primäre Wirkorte von oralen Antidiabetika

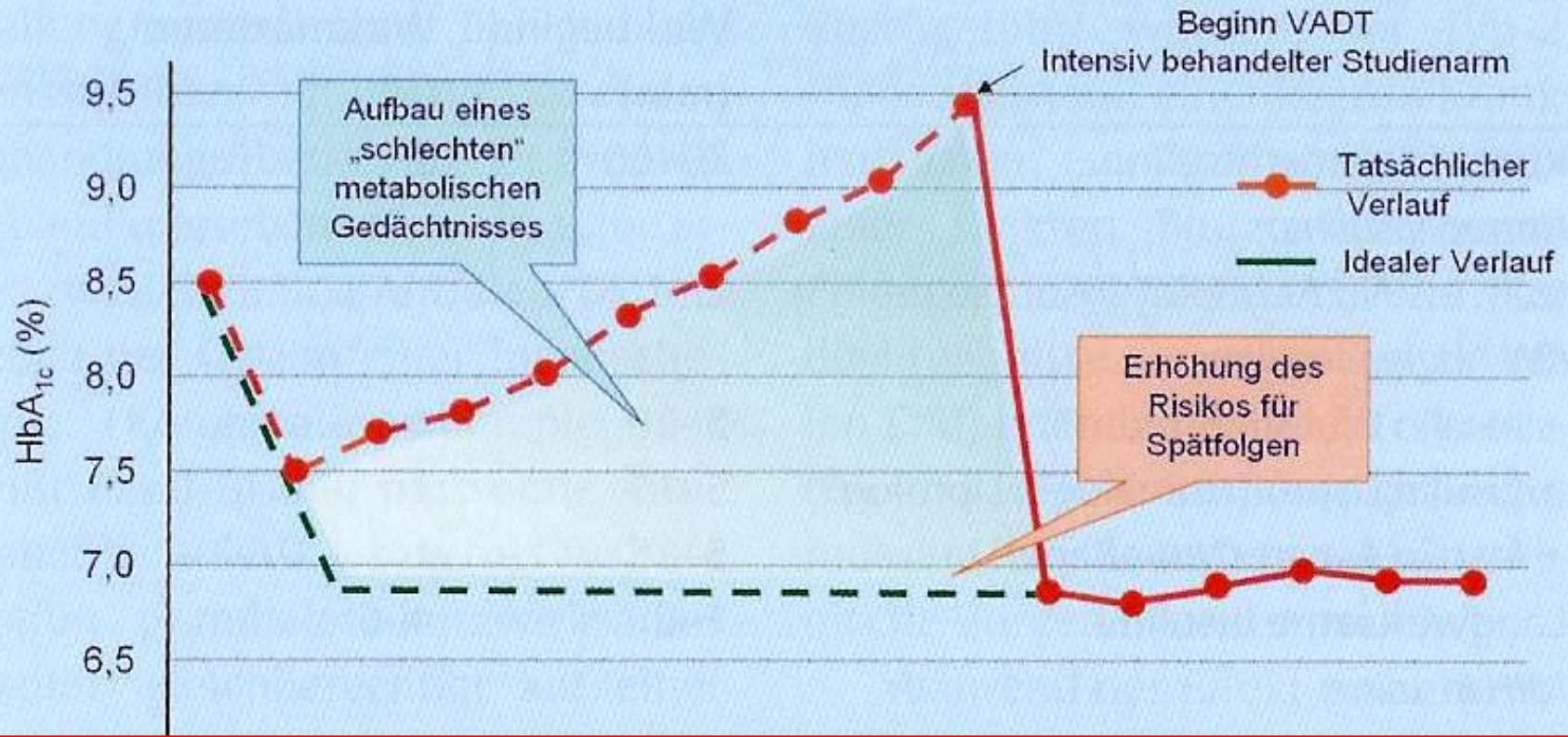


ÖDG – Zielwerte 2010

$\text{HbA1c} \leq 6,5 \%$

Nüchternglukose $\leq 110 \text{ mg/dl}$

Postprandiale Glukose $\leq 135 \text{ mg/dl}$



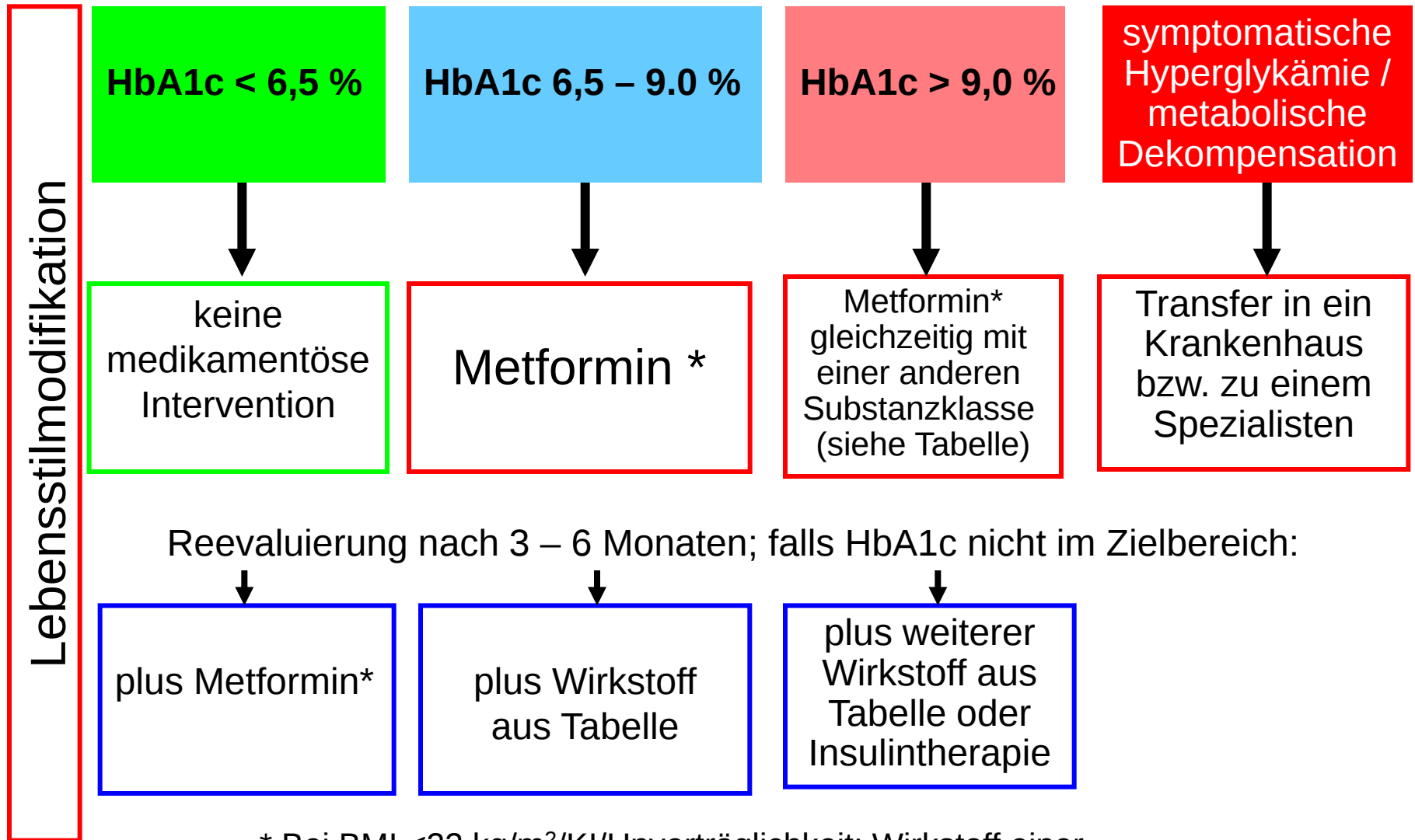
Ungenügende Stoffwechseleinstellung nach Diagnosestellung -
anhaltend negativer Effekt im weiteren Krankheitsverlauf !

Modifiziert nach: Del Prato S, EASD 2008, Rom

Abb. 2 Einfluss einer strengen Glukosekontrolle auf kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.

HbA1c: Welcher Zielwert bei welchem Patienten ?

	<u>HbA1c - Zielwert</u>
Kinder mit Typ-1 Diabetes	< 7,0 %
Typ-1 Diabetes mit kurzer Diabetesdauer	< 6,5 %
Typ-1 Diabetes mit langer Diabetesdauer	< 7,0 %
Typ-2 Diabetes neudiagnostiziert (ohne KHK)	< 6,5 %
Typ-2 Diabetes mit langer Diabetesdauer	< 7,0 %
Typ-2 Diabetes mit kardiovask. Komplikationen	< 7,0 %
ältere Patienten mit Typ-2 Diabetes (> 75 Jahre)	< 8,0 %
Patienten mit Lebenserwartung < 5 Jahre	< 8,0 %



* Bei BMI <22 kg/m²/KI/Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus der Tabelle

Klasse	HbA _{1c}	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin*	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	GI-Nebenwirkungen

Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)

Klasse	HbA _{1c}	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren	↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI-Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetika	↓↓	nein	Gewichtsreduktion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme

Insulinsekretagoga:

• Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazid & Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
• Glinide	↓ bis ↓↓	ja	verbesserte postprandiale Reduktion, BZ-Kontrolle	3 x tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Pioglitazon	↓↓	nein	mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen

↓ = < 1,0 % HbA_{1c}-Senkung ↓↓ = 1,0–2,0 % HbA_{1c}-Senkung ↓↓↓ = > 2,0 % HbA_{1c}-Senkung

Reevaluierung alle 3 Monate.

Falls HbA_{1c} nicht im Zielbereich, plus weiterer Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie

* bei BMI < 22 kg/m²/Kontraindikation/Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle

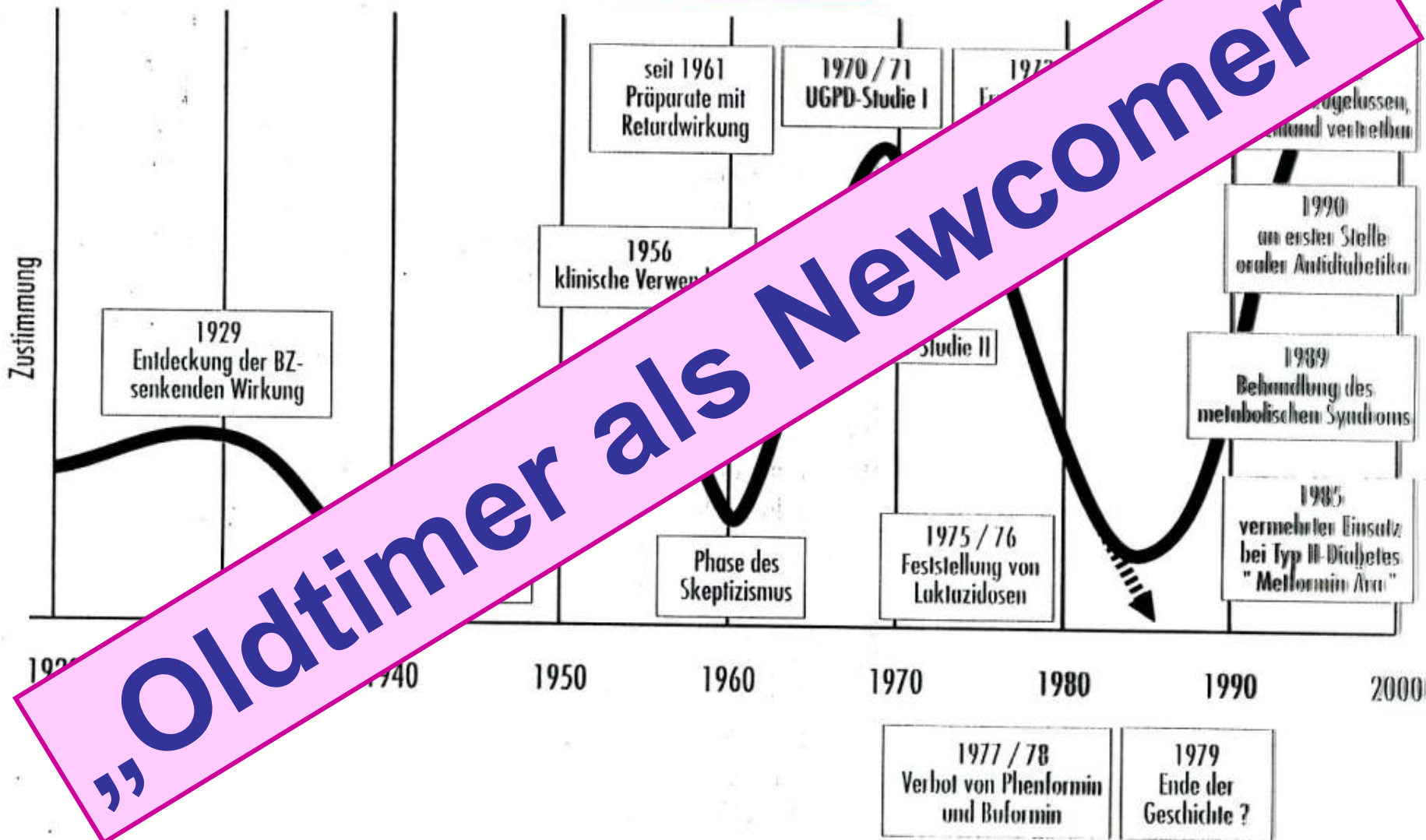
Vergleich ÖDG Leitlinie 2007 vs. 2009

- Einteilung in HbA1c Gruppen bei Diagnose
- Beginn der Therapie falls HbA1c >6,5% **sofort**
- **Metformin** weiter erstes Medikament, alternativ alle Therapieoptionen gleichwertig
- HbA1c Intervention alle 3 – 6 Monate, Interventionswert 6,5 %
- **individuelle HbA1c-Werte** in bestimmten Patientengruppen
- bei HbA1c >9,0% sofort Kombinationstherapie
- Insulin auch von Beginn an vorgesehen

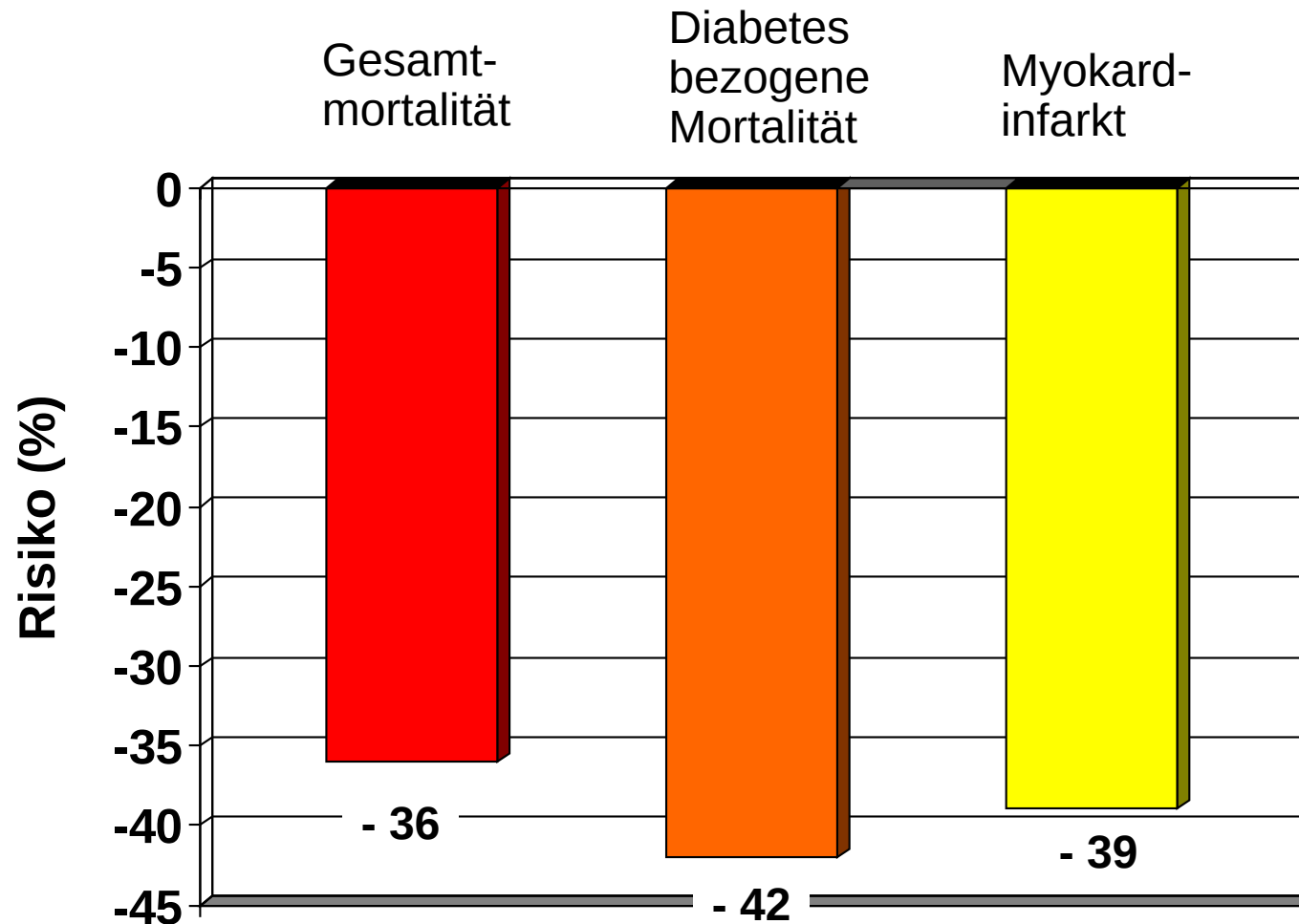
DM-2: Leitlinien und Therapieentscheidungen

- **HbA1c** – ein Zielwert für alle !?
- Welche Faktoren werden nicht berücksichtigt?
 - * Nüchtern – Blutzucker
 - * postprandialer Blutzucker
 - * Übergewicht („objektive“ Einschätzung)
 - * Subjektive Einstellung zu Essen / Gewicht
 - * Individuelle Neigung zu Hypoglykämien
 - * Individuelle Gefährdung durch Hypoglykämien
(Beruf, Freizeitaktivitäten)

Geschichte der Biguanide

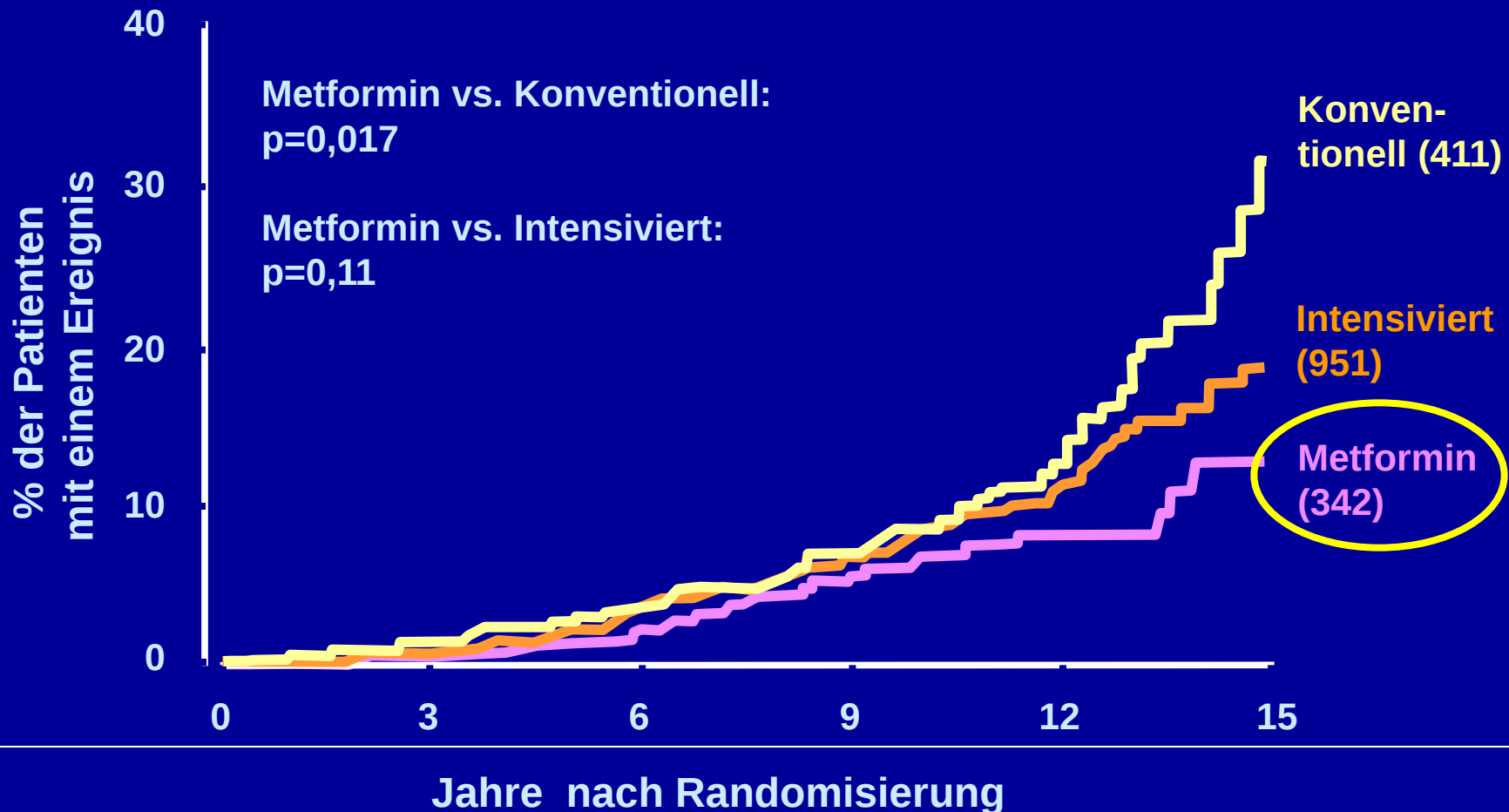


Metformin reduziert die Mortalität



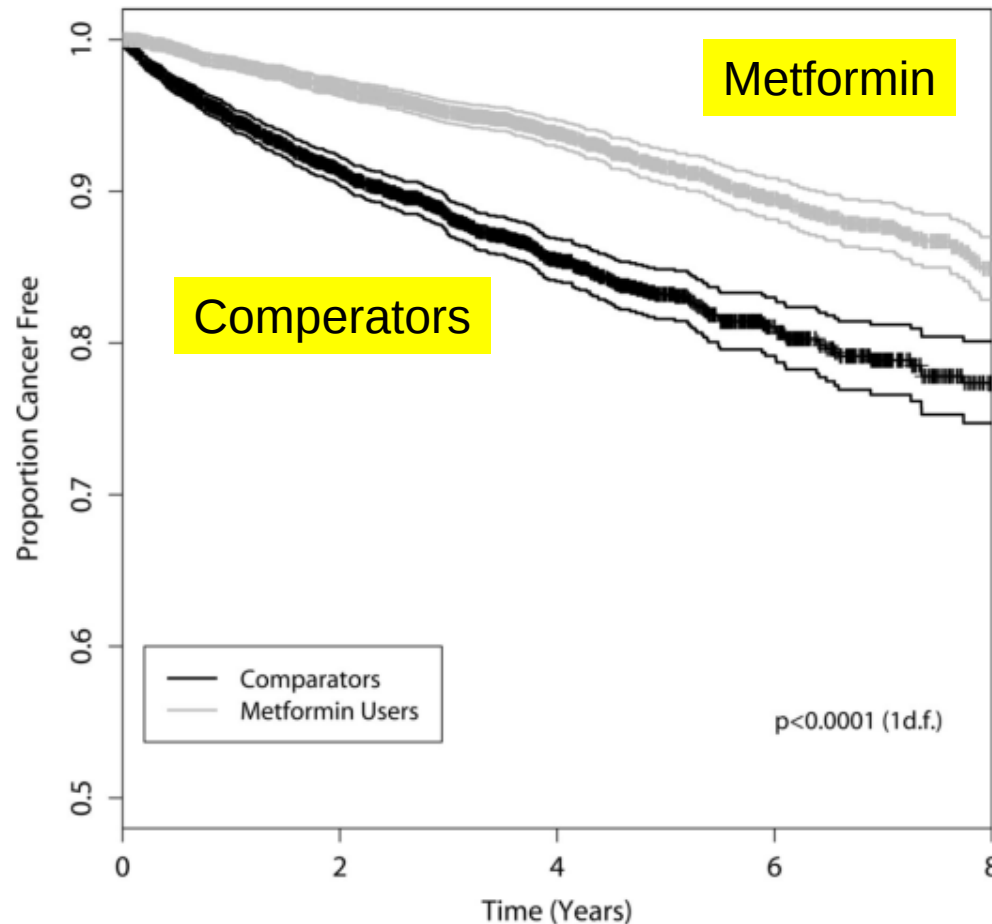
Glukose-Kontrollstudie bei Übergewichtigen: Risikoverminderung

Diabetes-bedingte Todesfälle (kumulativ)



Metformin und Krebs

Metformin and cancer



Mittlere Zeit bis zu
Auftreten eines Karzinoms
für Metformin
= 3,5 Jahre

Mittlere Zeit bis zu
Auftreten eines Karzinoms
für Vergleichssubstanz
= 2,6 Jahre

($p=0,001$)

1994 - 2003

Figure 2—Kaplan-Meier plot with 95% CIs showing time to cancer among metformin users and comparators.



ACHORD

Alliance for Canadian Health
Outcomes Research in Diabetes

Antidiabetic Agents & Cancer Mortality

Retrospective Cohort Study
Saskatchewan Canada, 1995-2006

SU Monotherapy 1,331 (ref)

Met + SU 4,586

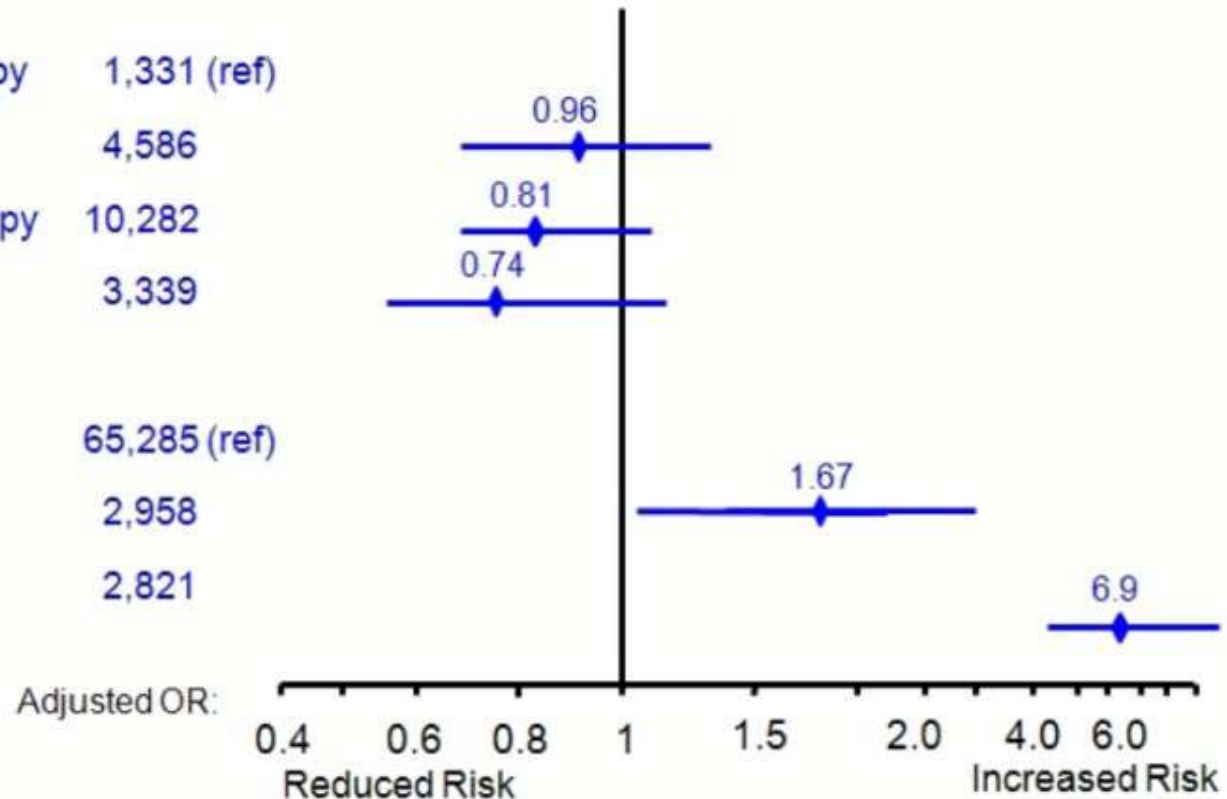
Met Monotherapy 10,282

Met + TZD 3,339

No Insulin 65,285 (ref)

< 12 Rx/year 2,958

≥ 12 Rx/year 2,821



Bowker, Johnson et al., ADA, 2009

Maligne Erkrankungen bei DM-2

- DM-2 ist mit **erhöhter Inzidenz, rascherer Progression und schlechterer Prognose** maligner Erkrankungen assoziiert
- Insulin ist nicht kanzerogen, kann aber das Tumorstwachstum (zusammen mit IGF-1) fördern
- In epidemiologischen Studien haben Patienten mit Insulintherapie ein erhöhtes Tumorrisiko, Patienten mit **Metformintherapie (Pioglitazon)** ein erniedrigtes Tumorrisiko
- Die langwirksamen Analoga **Levemir** und **Lantus** haben in klinischen Studien eine **vergleichbare Tumorzinzidenz**
- Insulintherapie rechtzeitig, nicht frühzeitig unter möglichst optimaler Verbesserung der Insulinresistenz
- **Optimierte Tumorstvorsorge bei Pat. mit DM-2**

Metformin Kontraindikationen

- Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR<60 ml/min)
- Schwere Lebererkrankungen
- Pankreatitis
- Alkoholismus
- Konsumierende Erkrankungen
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz und/oder hypoxische Situationen
- Perioperativ
- Vor Röntgenkontrastmittel

bis zu **40 %** aller Patienten haben eine KI, bzw. GI - Nebenwirkungen

Glitazone = Thiazolidindione = PPAR-Gamma-Liganden

Medikamente: Actos (Pioglitazon)
Competact (Pio + Metformin)

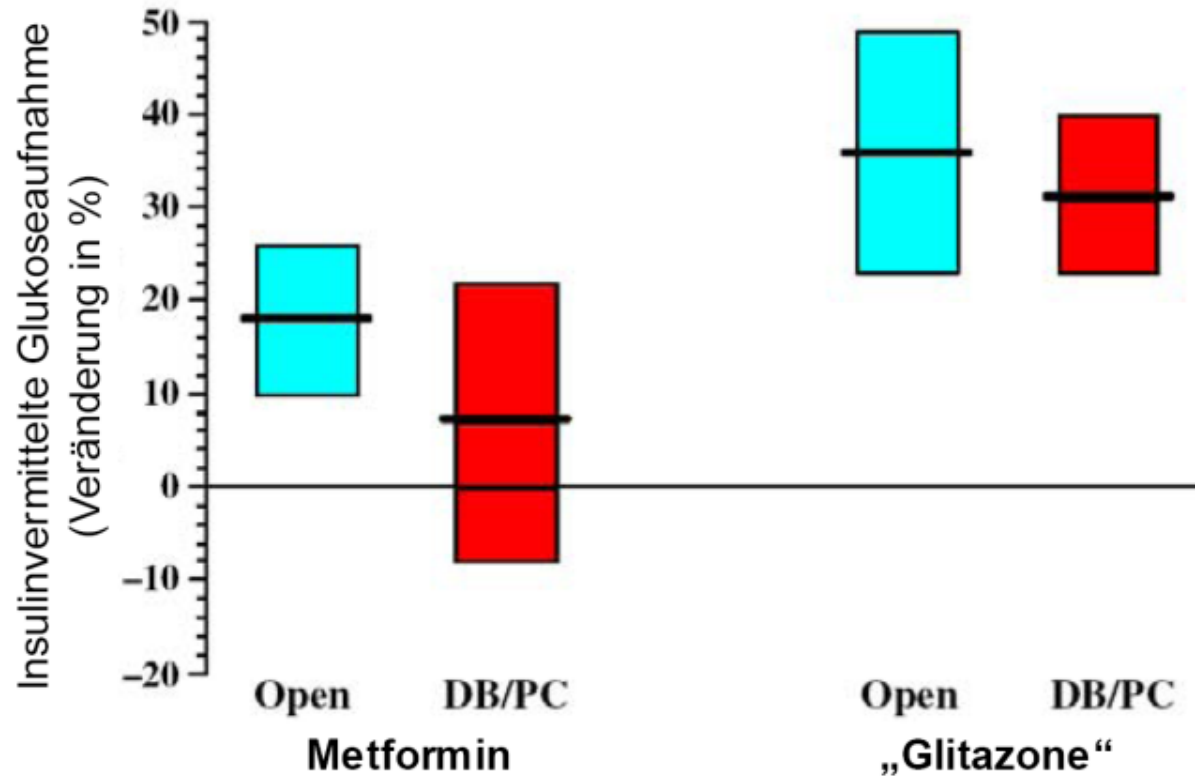
23.09.2010: EMEA – Rosiglitazon (Avandia / Avandamet) vom Markt genommen !

(PPAR = Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor)

Glitazone (Thiazolidindione)

- keine Hypoglykämieeigung, senken NBZ
- HbA1c Senkung von ca. **0,7 – 1,5 %**
- Nebenwirkungen:
 - Gewichtszunahme
 - verstärkte Ödemneigung auf Basis von Flüssigkeitsretention
 - bei postmenopausalen Frauen wurde eine Steigerung traumatischer Knochenbrüche bemerkt
- Kontraindikationen:
 - Herzinsuffizienz
 - Leberfunktionsstörungen (ALT > 2,5 x Norm)

„Verbesserung“ der Insulinresistenz

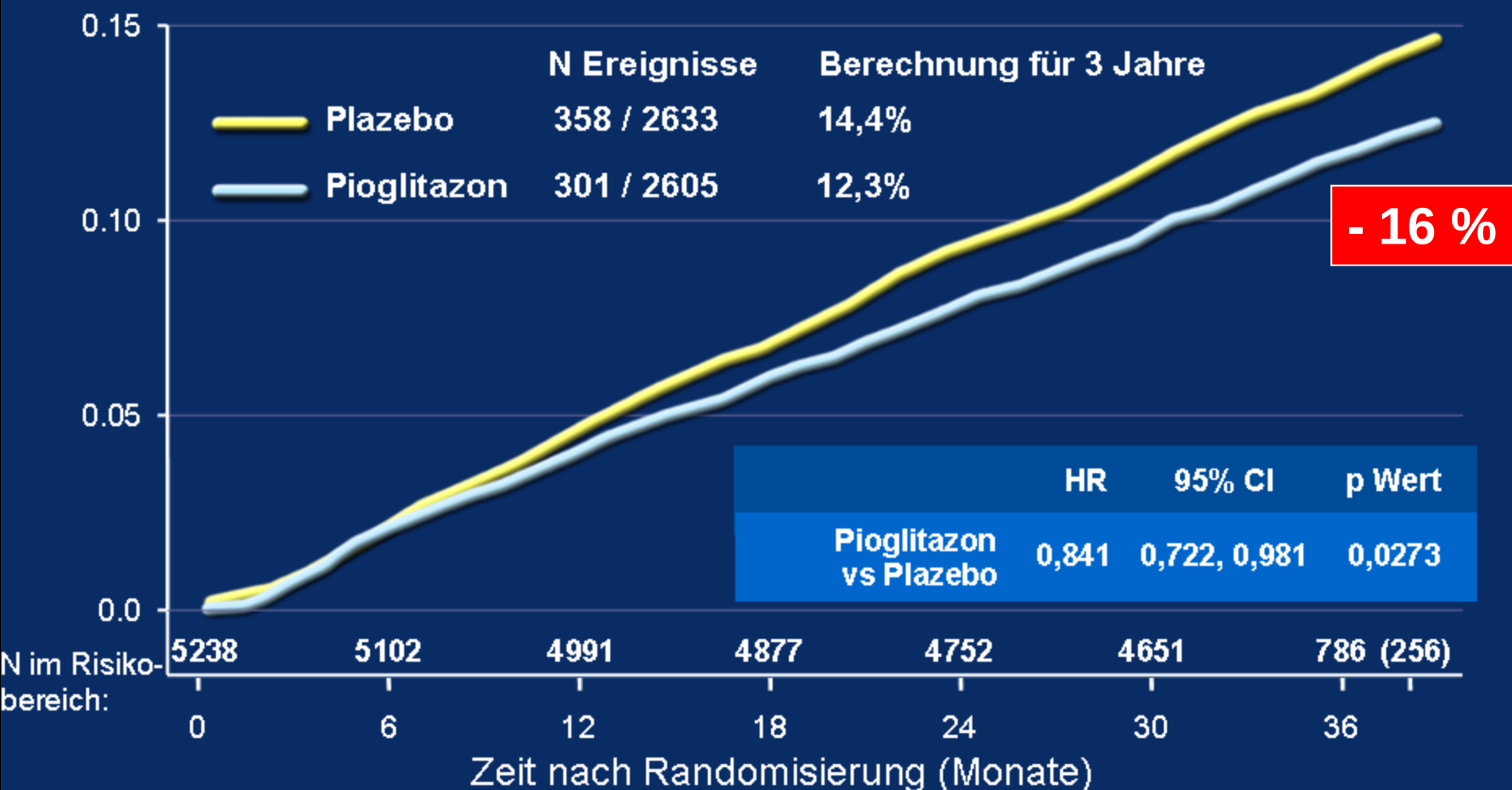


**Beste Therapie bei Insulinresistenz:
Metformin + Pioglitazon**

Natali & Ferrannini, Diabetologia 2006

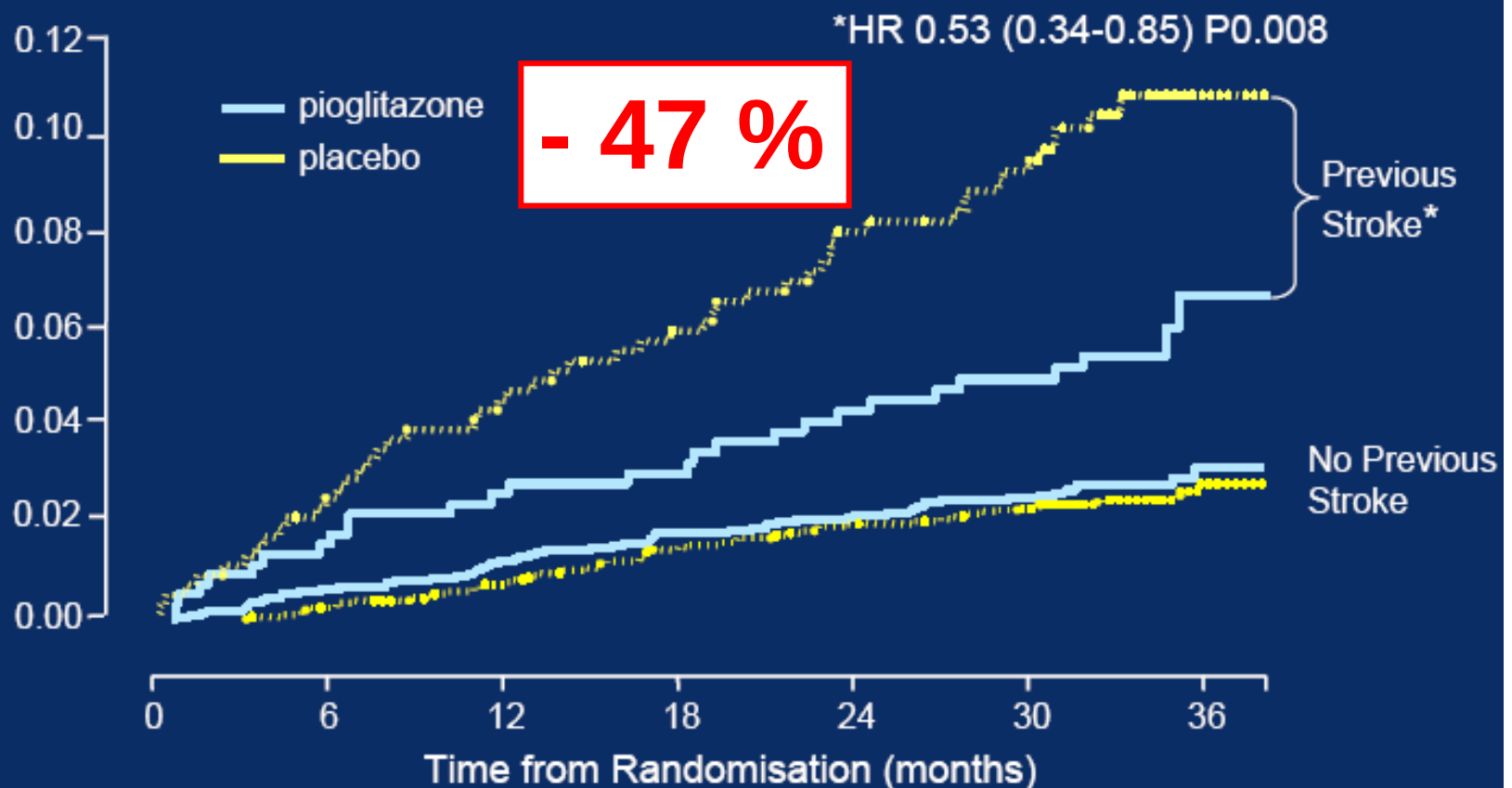
Zeit bis zum Eintreten von Tod, MI (ohne stillen MI) oder Apoplex

Ereignisrate, Berechnung nach Kaplan-Meier (3 Jahre)



Time to Fatal or Non-Fatal Stroke in Patients with Previous Stroke *versus* no Previous Stroke

Kaplan-Meier event rate



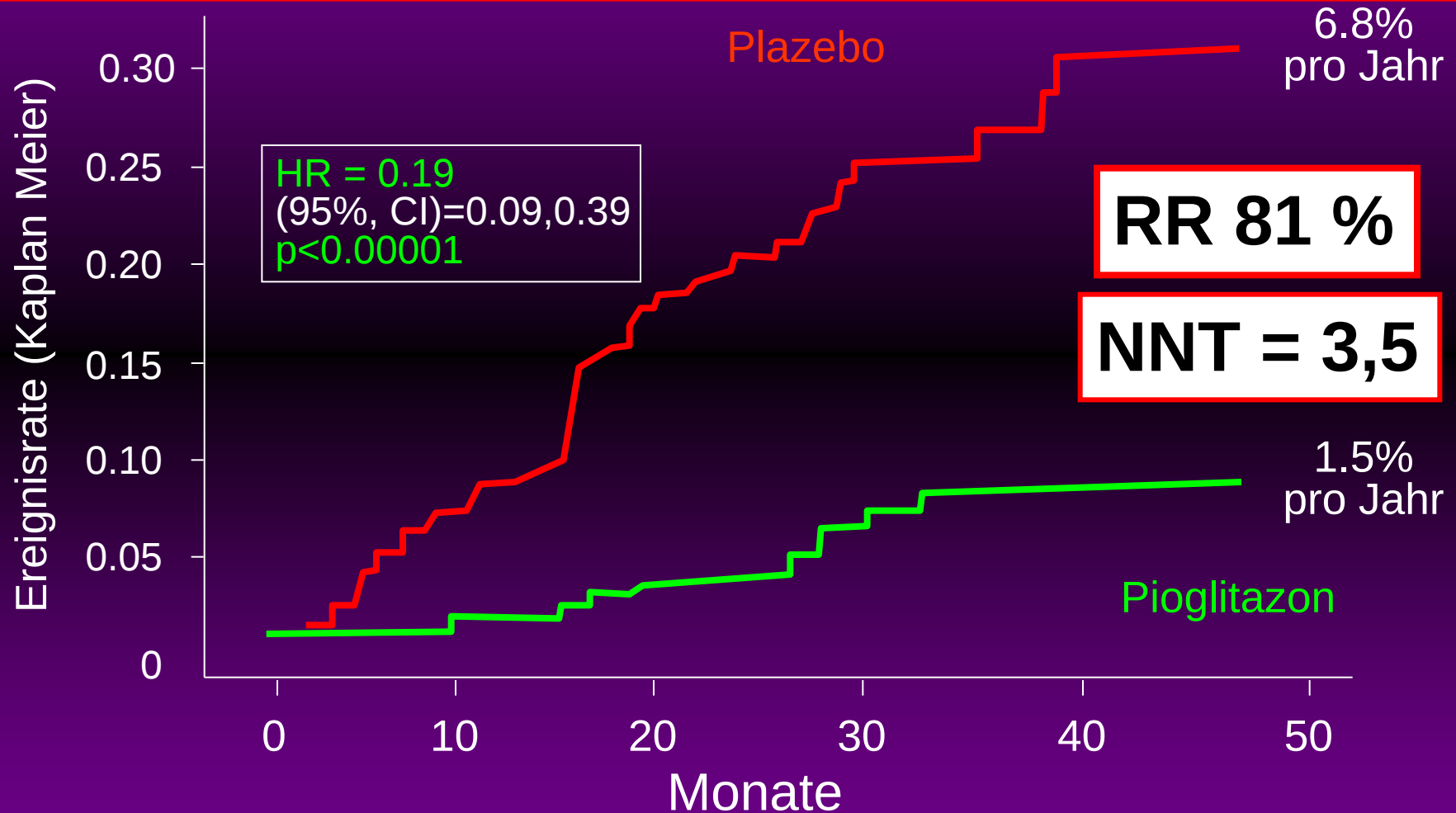
proactive-results.com

Pioglitazon: 50% weniger Neuinsulinisierungen

Kaplan-Meier Berechnung der Progression bis zur permanenten Insulintherapie



ACT NOW: Zeit bis zur Ausbildung eines T2DM



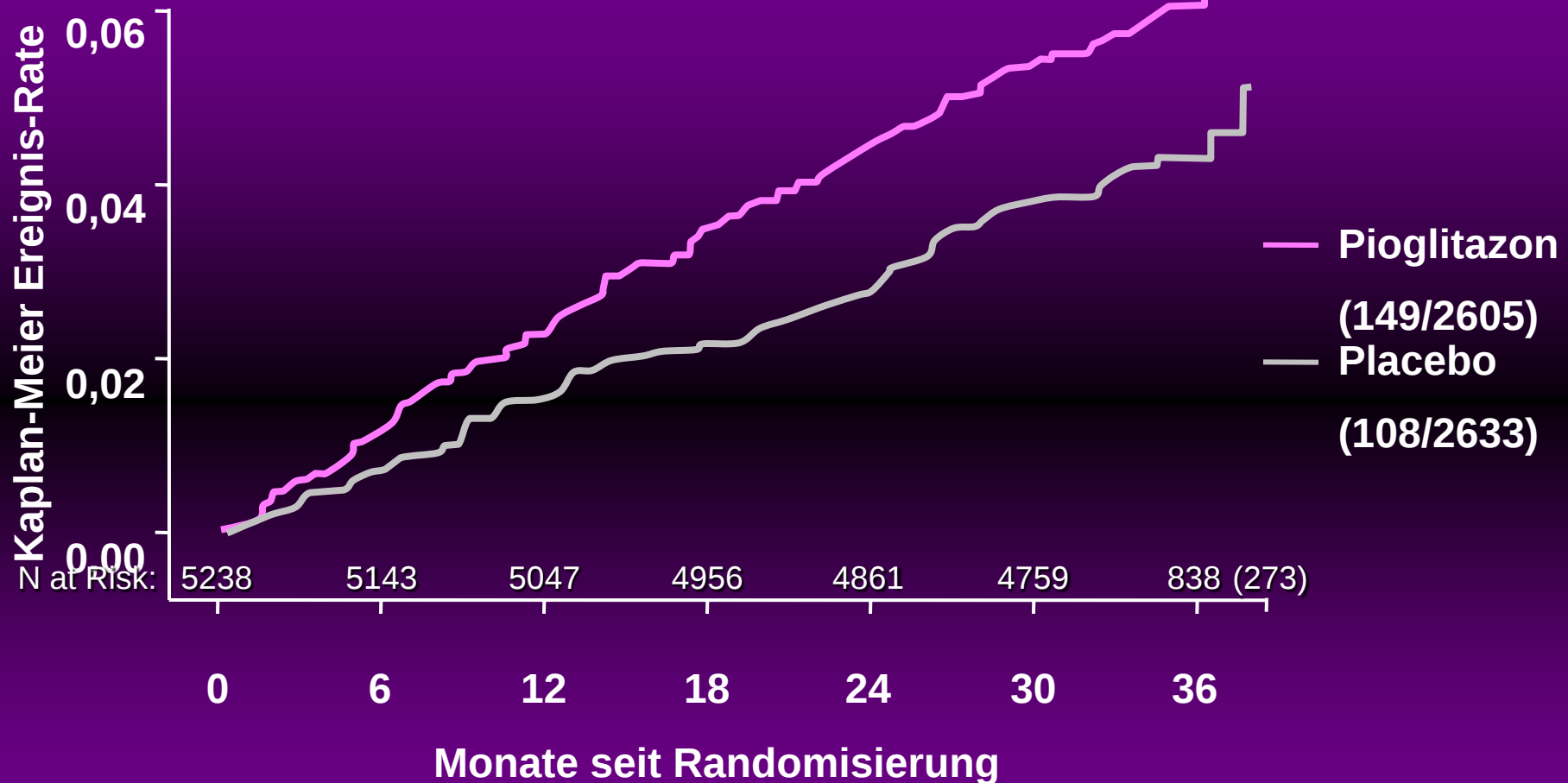
Placebo
Pioglitazon

299
303

mittleren Follow-up 2,6 Jahren – Reduktion der
Konversionsrate IGT→T2DM von **81%**

215
220

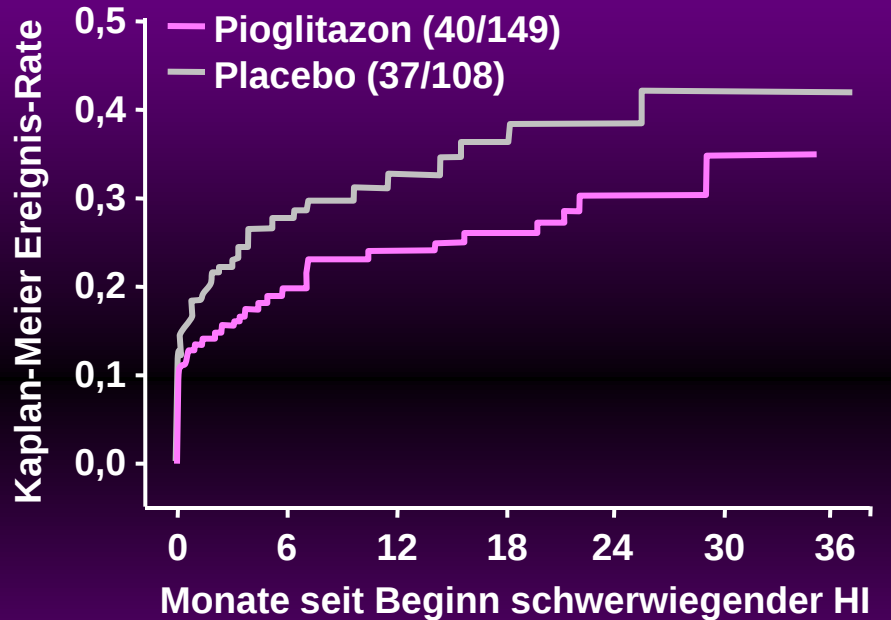
PROactive – Ereignissrate sCHF



Erdmann E et al: Diabetes Care 30:2773-2778,2007

Einfluß von Pioglitazon bei CHF

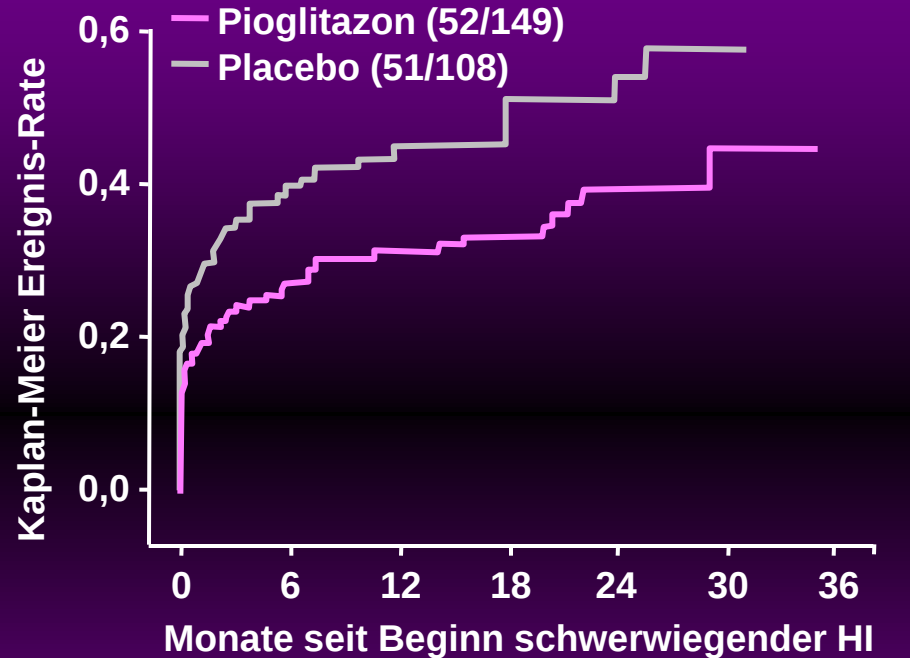
Gesamtmortalität



N at Risk:

Monate seit Beginn schwerwiegender HI	0	6	12	18	24	30	36
N at Risk	257	176	131	96	60	21	1(0)

Sekundärer Endpunkt (Tod, MCI, Apoplex)



N at Risk:

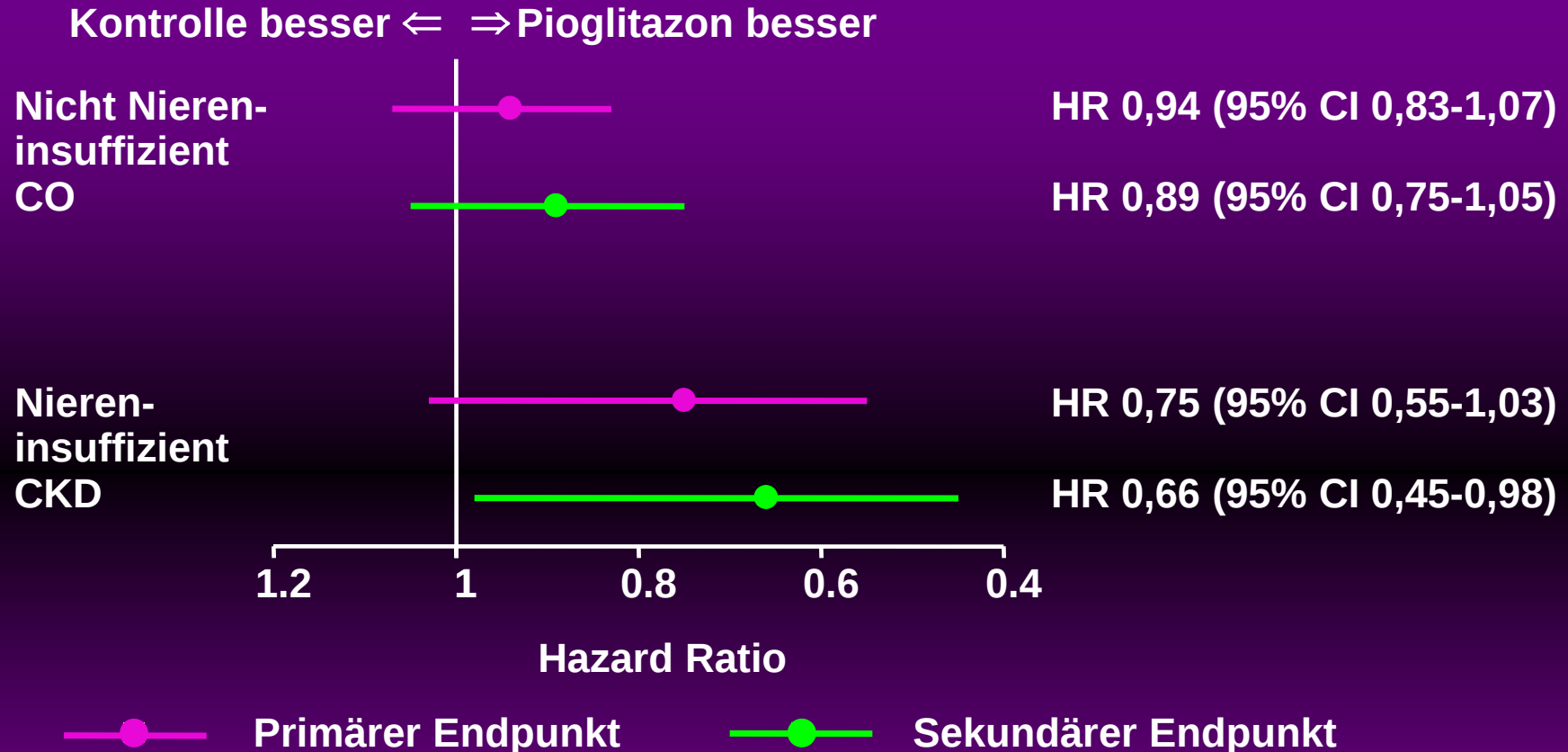
Monate seit Beginn schwerwiegender HI	0	6	12	18	24	30	36
N at Risk	257	152	113	78	48	14	0(0)

Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review

Dean T Eurich, research associate,¹ Finlay A McAlister, associate professor,² David F Blackburn, assistant professor,³ Sumit R Majumdar, associate professor,² Ross T Tsuyuki, professor,⁴ Janice Varney, librarian,¹ Jeffrey A Johnson, professor⁵

1. **Insulin** erhöht Gesamtmortalität um 25 %, bei Korrektur hinsichtlich Diät und OAD sogar um 66 %
2. **Metformin** reduziert Gesamtmortalität um **14 %** im Vergleich zu anderen AD, im Vergleich zu SH sogar um **30 %**
3. **Glitazone** reduzieren Gesamtmortalität um **17 %**, erhöhen aber Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um **13 %**
4. **Sulfonylharnstoffe**: 2 Studien – zeigen widersprüchliche Resultate

Post-hoc-Analyse der PROactive: Chronische Niereninsuffizienz



CO = $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$
CKD = $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$



Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation

Nissen SE et al: JAMA 2008; 299:1561-73

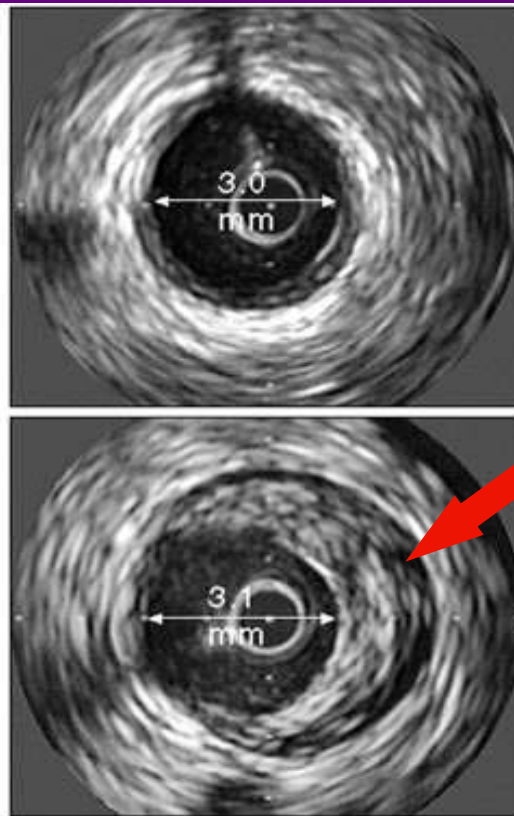
PERISCOPE – Methode: IVUS

Angiogram



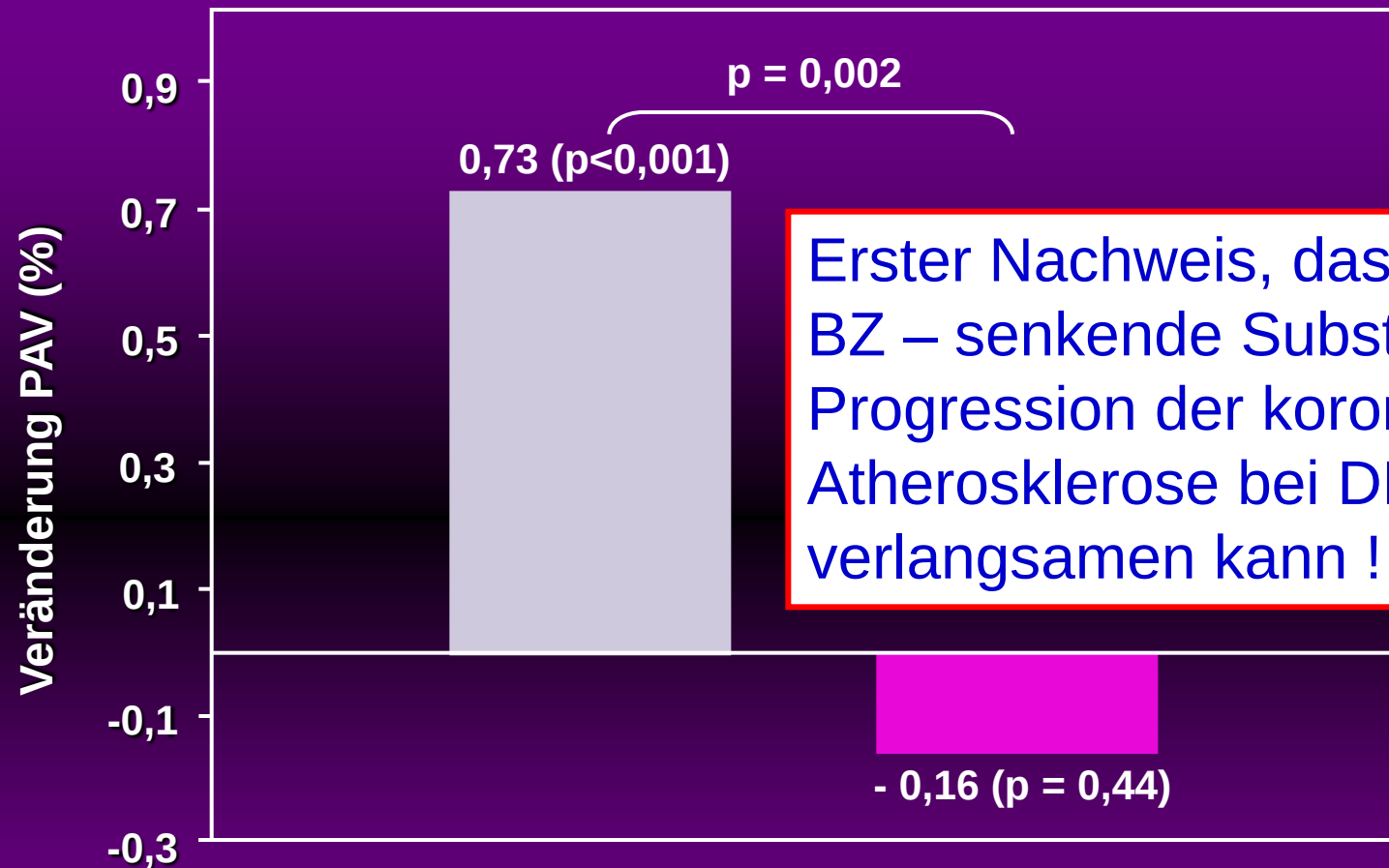
**KEIN
Nachweis
möglich!**

IVUS



**Atherom kann
nachgewiesen
werden!**

Resultate: Primärer Endpunkt – Veränderung des Atherom-Volumens



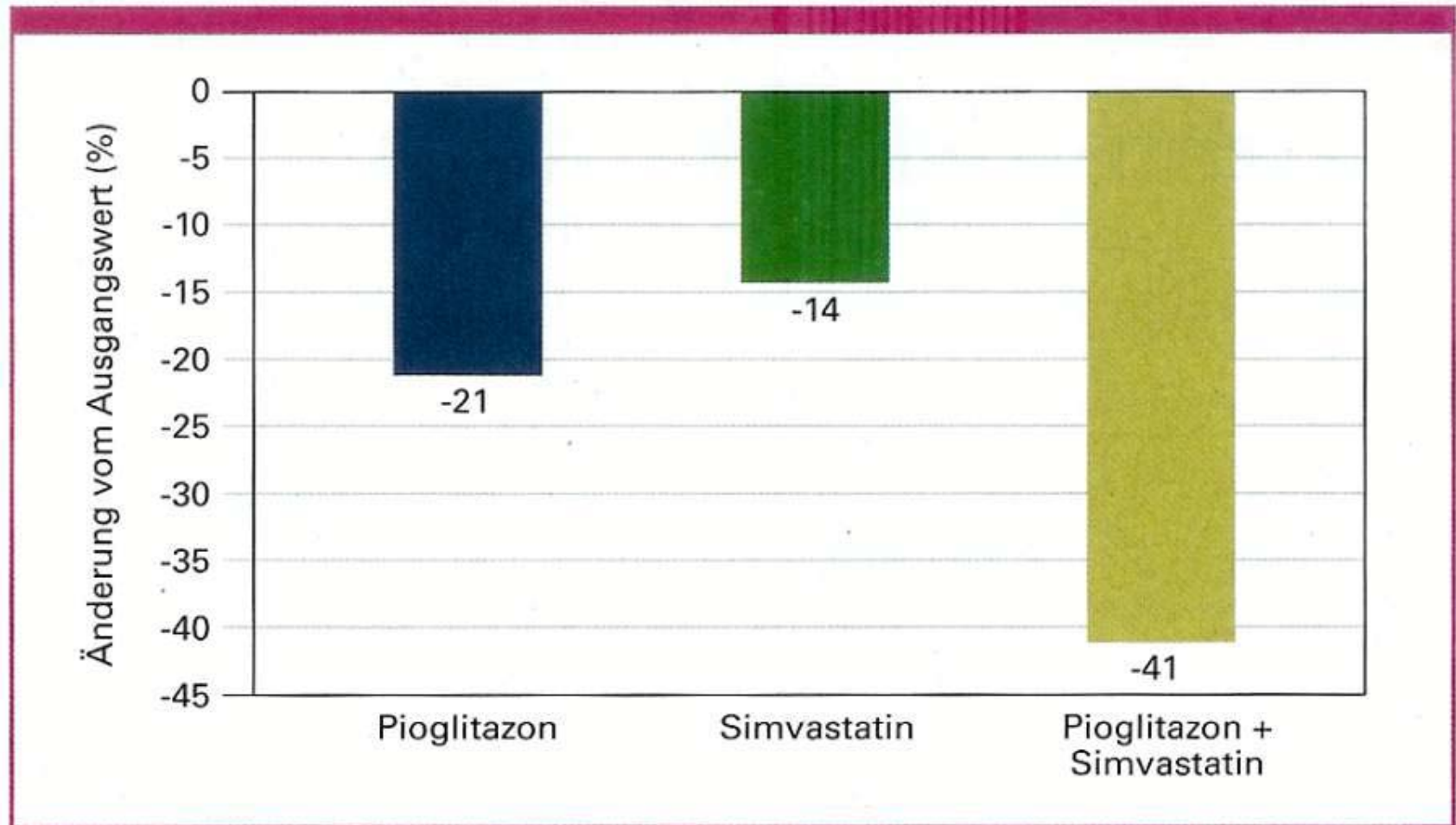
Erster Nachweis, dass eine BZ – senkende Substanz die Progression der koronaren Atherosklerose bei DM verlangsamen kann !

■ Glimepirid (n=181) ■ Pioglitazon (n=179)

18 Monate

Nissen SE et al: JAMA 2008; 299:1561-73

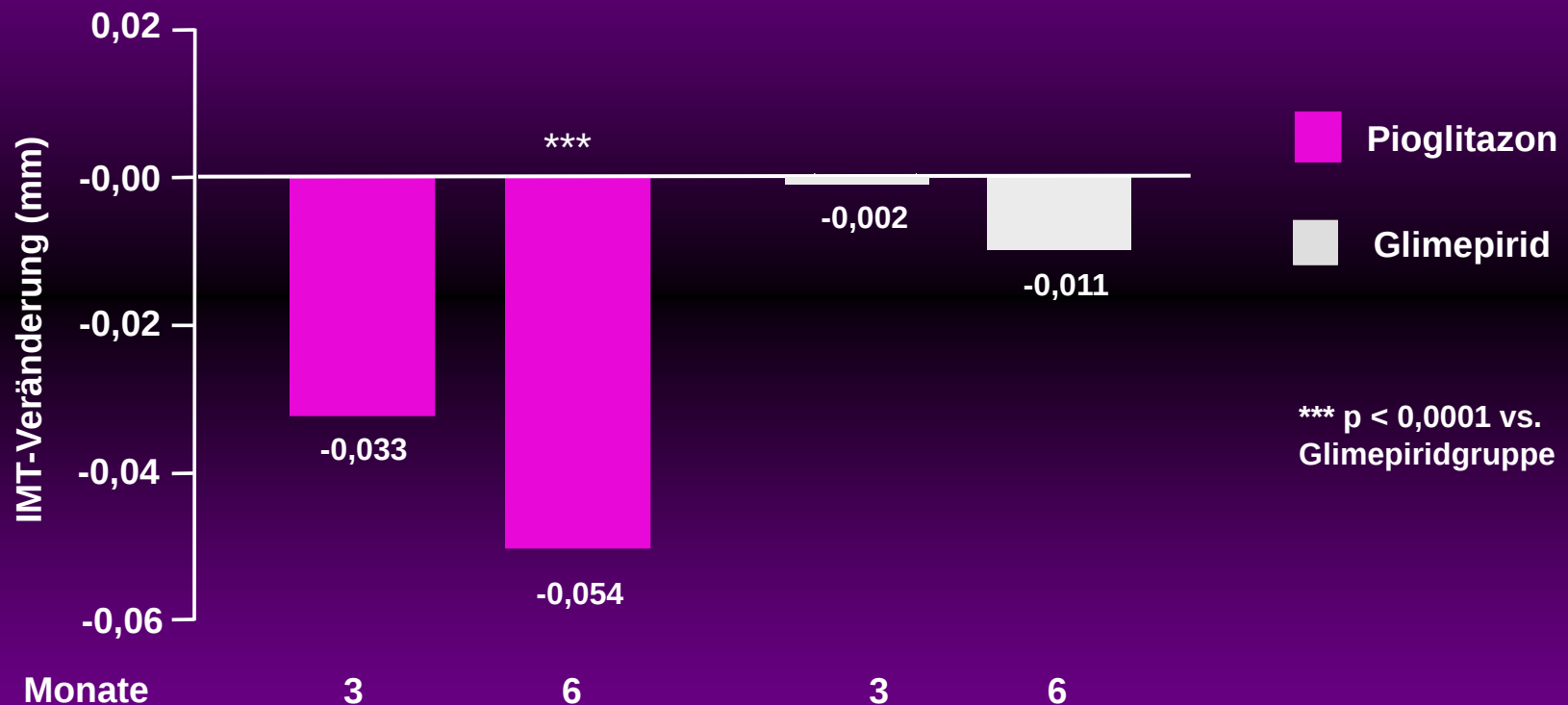
Änderung des hsCRP in den 3 Behandlungsarmen der PIOSTAT-Studie



PIOglitazone and STATins in treatment of atherosclerosis – Studie:
125 Pat., erhöhtes CV-Risiko, 12 Wochen

PIOneer: Veränderung der Intima-Media-Dicke

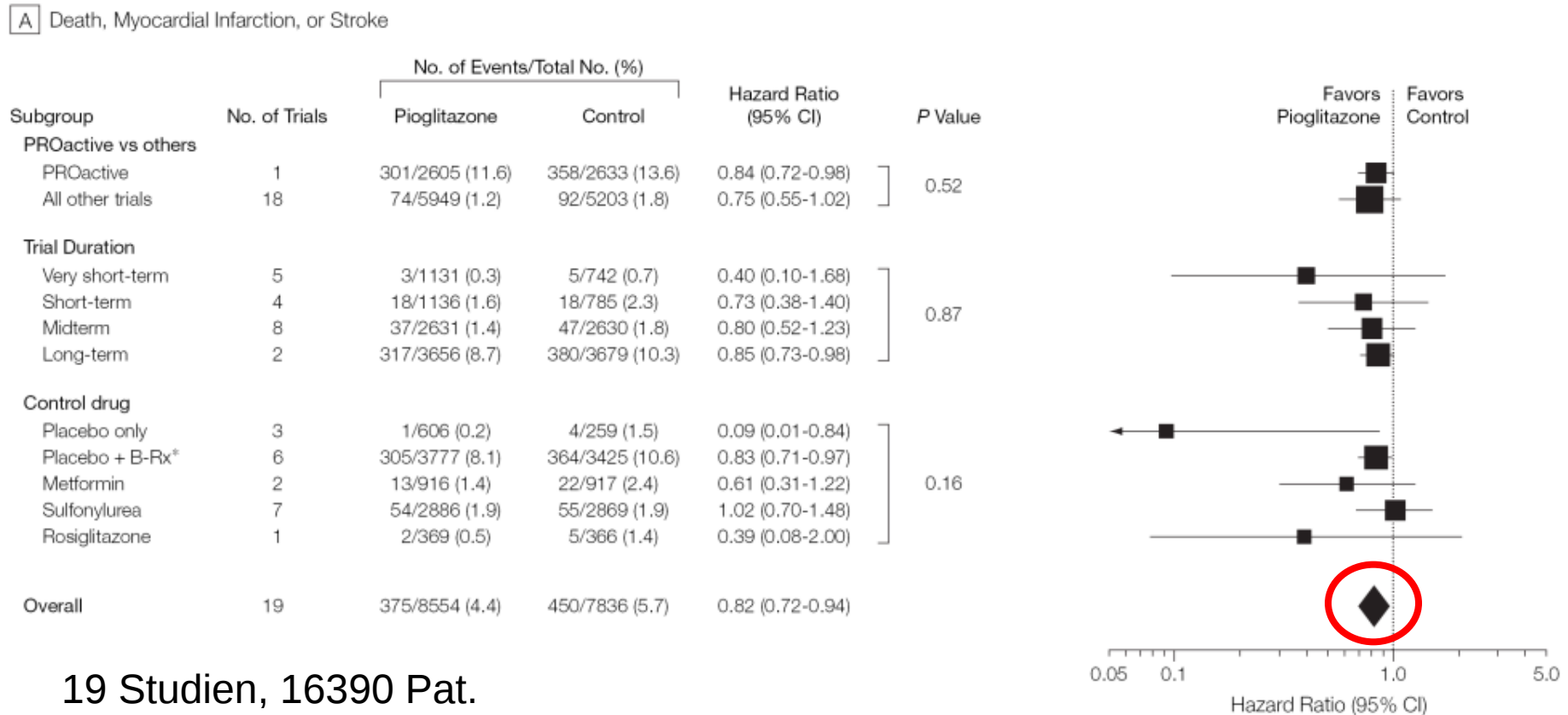
Pioglitazon und Glimepirid im direkten Vergleich



Pioglitazone and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Typ-2 Diabetes Mellitus

A meta-analysis of Randomized Trials

Figure 3. Hazard Ratios and 95 % Confidence Intervals for Cardiovascular End Points in Subgroups.

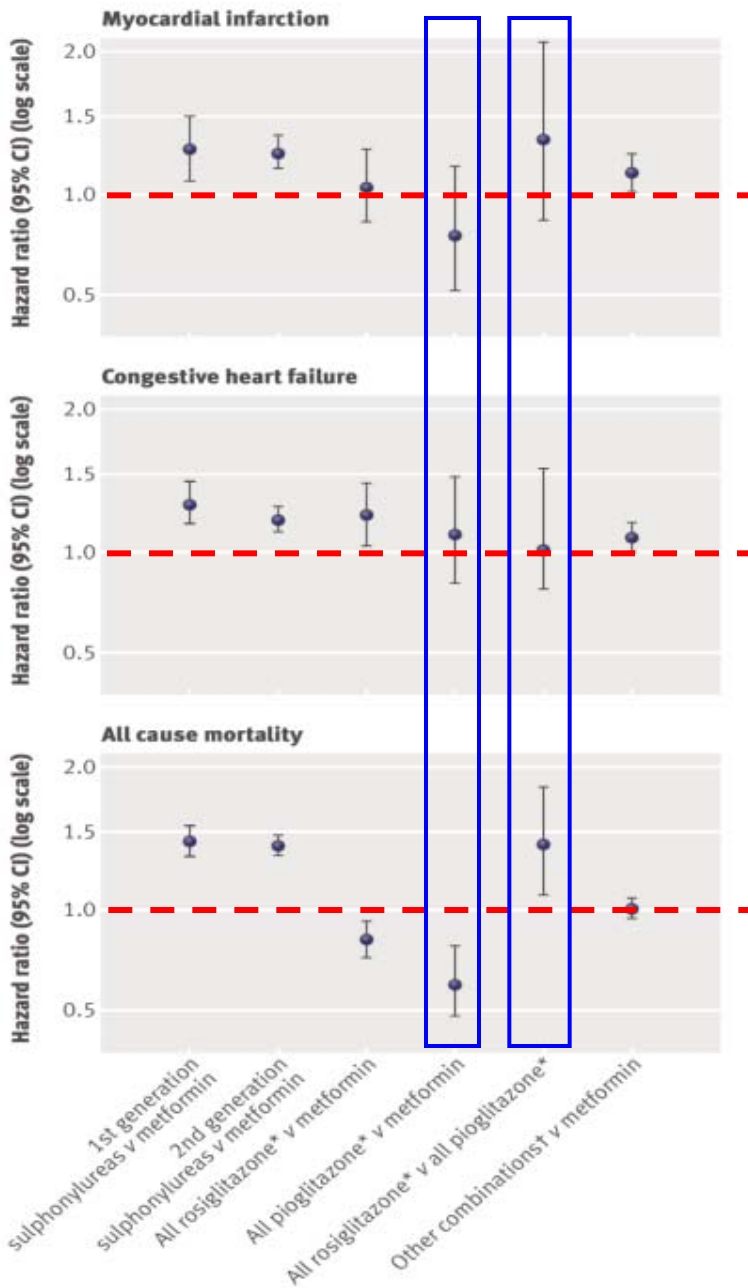


19 Studien, 16390 Pat.

4 Mo. – 3,5 Jahre

J.Hörmann

Lincoff AM et al., JAMA 2007;298:1180-1188



Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 Diabetes prescribed oral antidiabetes drugs. Retrospective cohort study using UK General practice, n = 91521, 1990 - 2005

Risk of myocardial infarction, congestive heart failure, and all cause mortality for different comparisons of drug groups. Analysis is stratified by year of prescription and quartiles of age at treatment, and adjusted for sex, duration of diabetes, previous peripheral arterial disease, previous cardiovascular disease, aspirin, statin or fibrate, diuretics, calcium channel blockers, spironolactone, β adrenergic antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, nitrates, steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, digoxin, and any previous complications from diabetes (model 2). *Any therapy (monotherapy and combinations). †Other drugs and combinations of any oral antidiabetes drugs excluding rosiglitazone and pioglitazone

BMJ 2009;339:b4731

Effekt von Rosiglitazon auf das Risiko kardiovaskulärer Events bei Typ-2 Diabetes

Metaanalyse	Studien	N	Behandlungs- zeitraum	Kardiovaskuläres Outcome	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Nissen ¹	42	27 847	> 24 Wochen	MI CV-Tod	1,43 (1,03-1,98) 1,64 (0,98-2,74)	0,03 0,06
Diamond ²			> 24 Wochen	MI (range) CV- Tod (range)	1,43-1,26 1,64-1,17	--- ---
Singh ³	4	14 291	> 12 Wochen	MI HI CV-Tod	1,42 (1,06-1,91) 2,09 (1,52-2,88) 0,90 (0,63-1,26)	0,02 0,00001 0,53
FDA ⁴				Ischämische Herzerkrankung	1,68 (1,03-2,07)	0,04

¹ Nissen S & Wolski K. NEJM 2007;356:2457-71

² Diamond GA et al. Ann Intern Med 2007;147:578-81

³ Singh S et al. JAMA 2007;298:1189-95

⁴ Available from: <http://www.fda.gov/>

Effekt von Pioglitazon auf das Risiko kardiovaskulärer Events bei Typ-2 Diabetes

Metaanalyse	Studien	N	Behandlungs- zeitraum	Kardiovaskuläres Outcome	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Lincoff ¹	19	16 390	Keine Selektion	MI CV- Tod Schlaganfall MI + Tod + Schlaganfall Schwere HI	0,81 (0,64-1,02) 0,92 (0,76-1,11) 0,80 (0,62-1,04) 0,82 (0,72-0,94) 1,41 (1,14-1,76)	0,08 0,38 0,09 0,005 0,002
Mannucci ²	94	11 268	< 4 Wochen	Gesamtmortalität Nicht-tödlicher CVA Nicht-tödliche HI	0,30 (0,14-0,63) NS NS	0,05 NS NS
FDA mit PROactive ³	---	16 390	Keine Selektion	Gesamtmortalität + Nicht-tödlicher MI + Nicht-tödliches CV Ereignis	0,83 (0,72-0,95)	---
FDA ohne PROactive ³	---	11 152	Keine Selektion	Gesamtmortalität + Nicht-tödlicher MI + Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,75 (0,55- 1,02)	---

¹ Lincoff AM et al. JAMA 2007;289:1180-1188

² Mannucci E et al. Diabetes Obes Metab. 2008;10:1221-38

³ Available from: <http://www.fda.gov/>

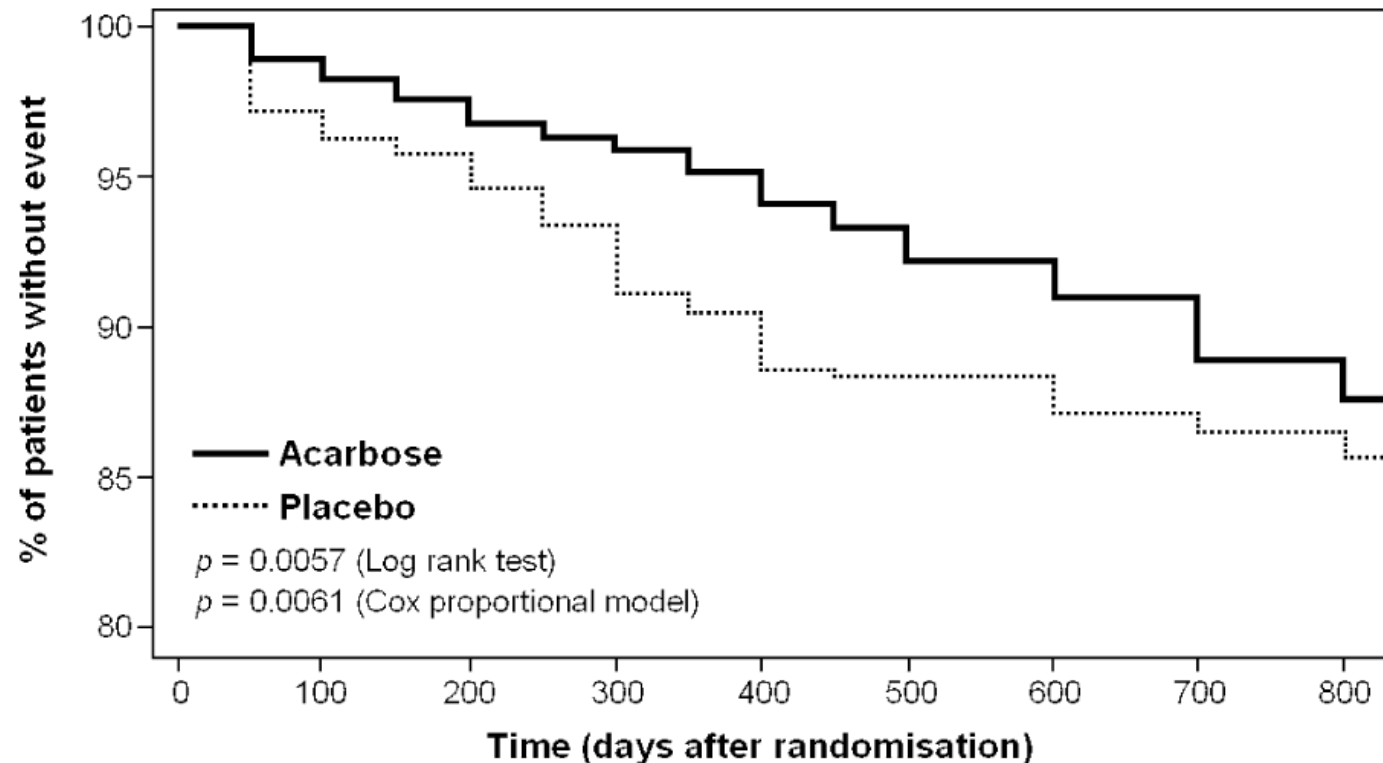
Effekte von Antidiabetika auf die Atherosklerose

Effekt auf	Metformin	Pioglitazon	Rosiglitazon
Klassische RF	günstig	günstig	variabel
Moderne RF	neutral	günstig	günstig
Carotis – IMT	keine Daten	günstig	variabel
IVUS	keine Daten	günstig	neutral
Klin. Endpunkt Stud.	günstig	günstig	neutral
Meta – Analyse	keine	günstig	ungünstig

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

- **Hemmung der intestinalen Kohlenhydratverdauung**
dadurch Reduktion vor allem der
 - postprandialen Blutzuckerwerte um 50 – 60 mg/dl
 - HbA1c Reduktion um ca. **0,8 %**
- **Nebenwirkungen:**
 - Blähungen und Bauchschmerzen
- **Kontraindikationen:**
 - chronisch- entzündliche Darmerkrankungen
 - Hernien
 - spastisches Colon
 - Ileus und Subileus
 - schwere Niereninsuffizienz (Krea.Cl < 25 ml/min)

Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies



Patients on:

Acarbose	1164	1009	912	856	819	792	757	618	459	410	319	216	151
Placebo	897	809	750	708	671	638	588	460	320	284	216	135	86

Kaplan-Meier survival curve for the time to develop any CV event during treatment with either acarbose or placebo

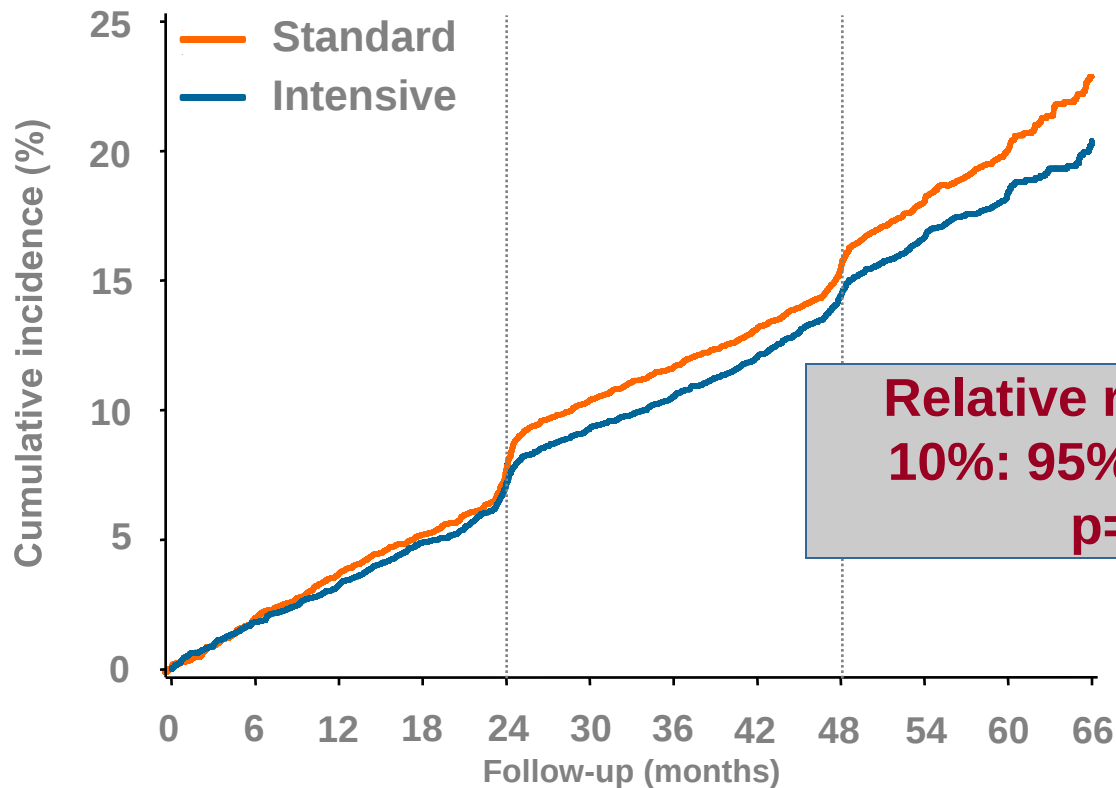
M Hanefeld et al. Eur Heart J 25:10; 2004

Sulfonylharnstoffe

- HbA1c Senkung von ca. **1,0 – 2,0 %**
senken vorrangig ppBZ
- Nebenwirkungen:
 - Hypoglykämieeigung
 - gewichtsneutral, bis Gewichtszunahme

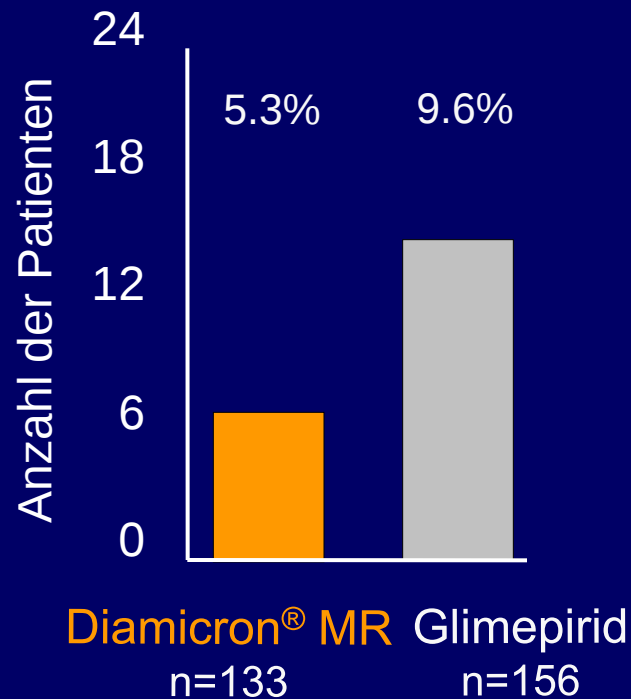
ADVANCE

kombinierter primärer Endpunkt (mikro- und makrovaskuläre Ereignisse)

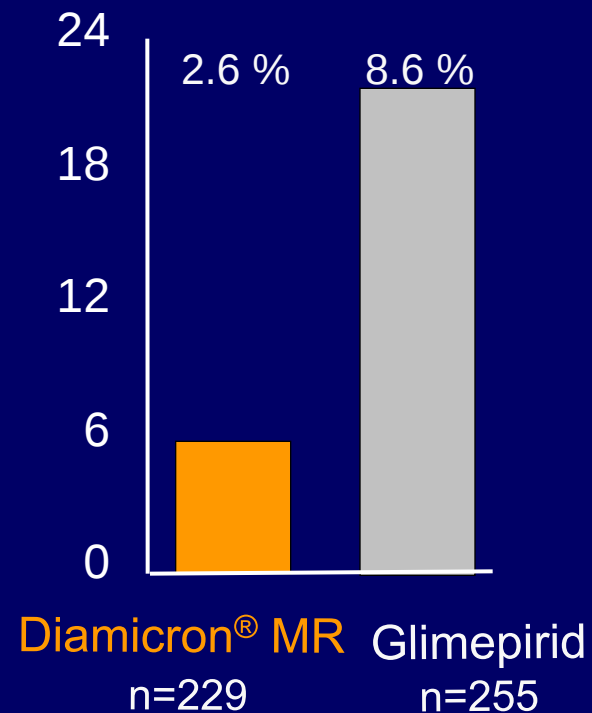


HYPOGLYKÄMISCHE EPISODEN (BG < 3.0 mmol/L) bei Mono- und Kombinationstherapie

Monotherapie



Kombinationstherapie + Metformin



Inkretine (z.B. GLP-1,GIP) sind Darmhormone, die im GIT synthetisiert und durch die orale Aufnahme von KH freigesetzt werden und die Insulinsekretion stimulieren.

Der Darm „spricht“ mit dem Pankreas -
Enteroinsulinäre Achse:

(GLP-1 = glucagon-like peptide-1)
(GIP = gastric inhibitory polypeptide /
glucose-dependent insulinotropic peptide)

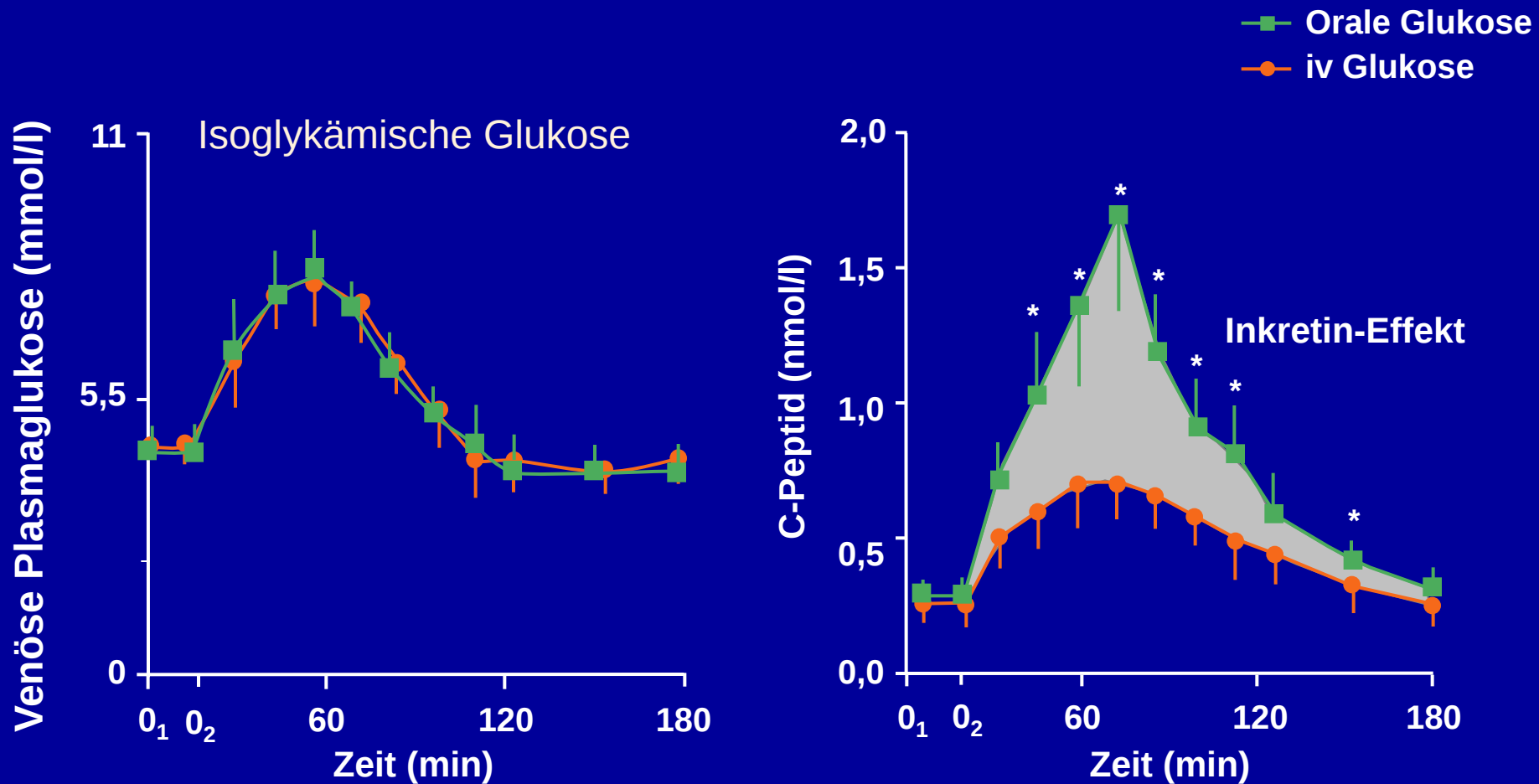
Inkretine

- Sekretin
- **GIP** (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
- VIP
- Glukagon
- Glukagon – like Peptide
 - GLP-1**
 - GLP-2
 - Glicentin
 - Oxyntomodulin

Alle stimulieren die Insulinsekretion in pharmakologischen Dosen

verantwortlich für ~ 50 % der Insulinsekretion

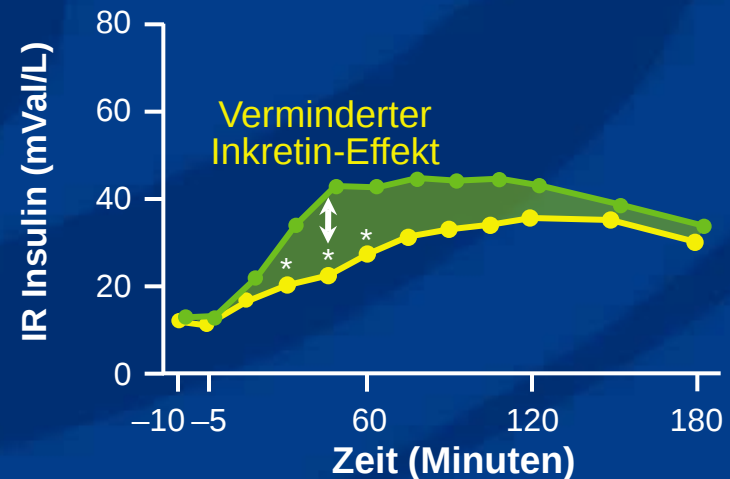
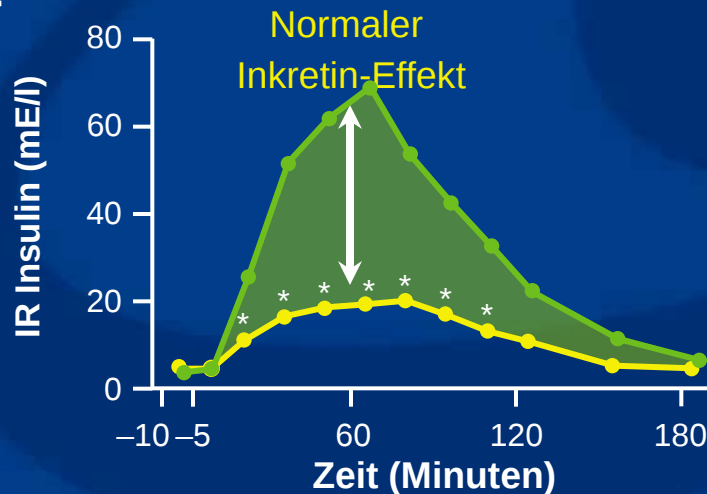
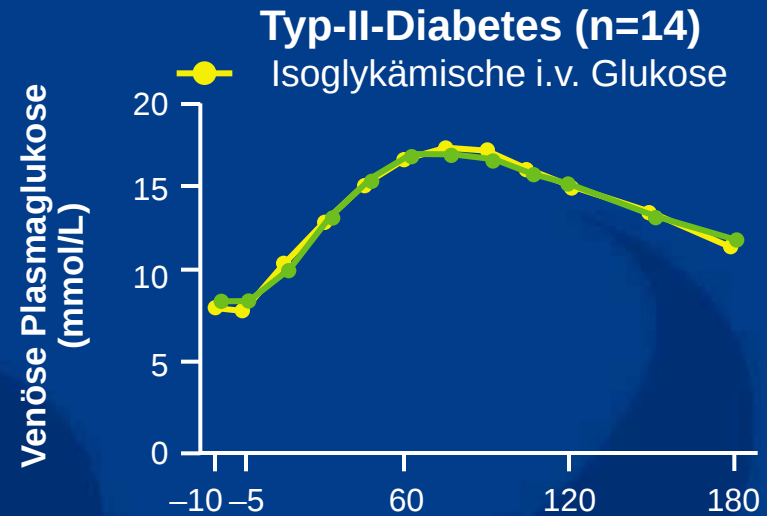
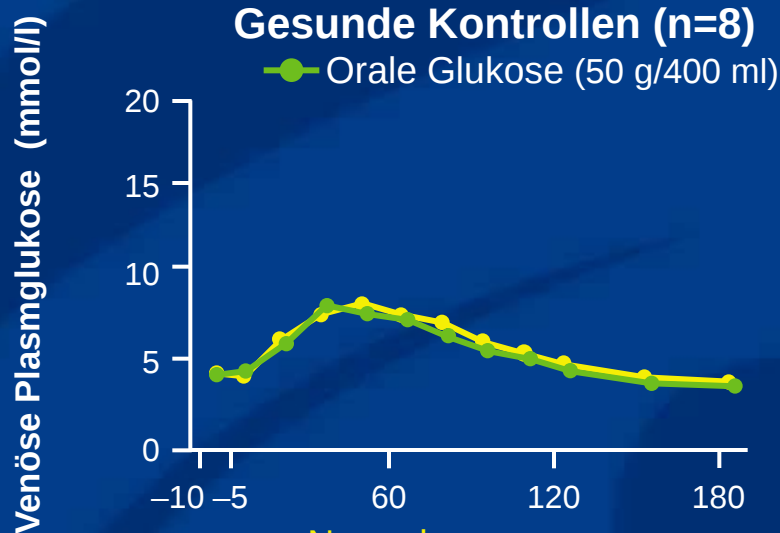
Der Inkretin-Effekt zeigt sich in der Reaktion der Betazelle auf orale vs. iv Glukose



Mittelwert $\pm$ Standardfehler (SE); n = 6; * $p \leq 0,05$; 0₁-0₂ = Glukose-Infusionszeit.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society.

Verminderte Inkretinwirkung nach Glukoseaufnahme bei Typ-II-Diabetes

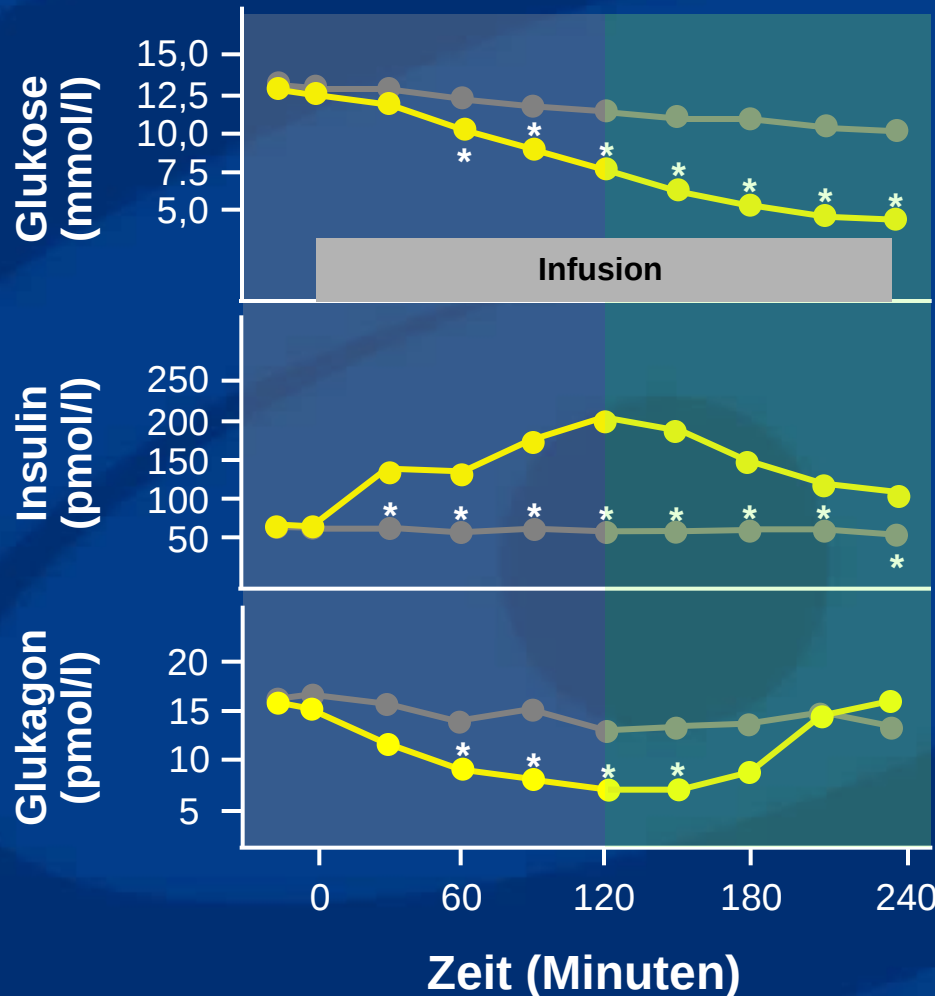


* $p \leq 0,05$ vs. jeweiligem Wert nach oraler Verabreichung

IR=immunreaktiv

Adaptiert nach Nauck M et al *Diabetologia* 1986;29:46–52.

Glukoseabhängige Wirkungen von GLP-1 auf Insulin und Glukagon bei Typ-II-Diabetes



Bei Hyperglykämie
stimulierte GLP-1 Insulin
und unterdrückte Glukagon.

Wenn Glukosespiegel
annähernd normale
Werte erreichten,
gingen Insulinspiegel
zurück und Glukagon
wurde nicht mehr
unterdrückt.

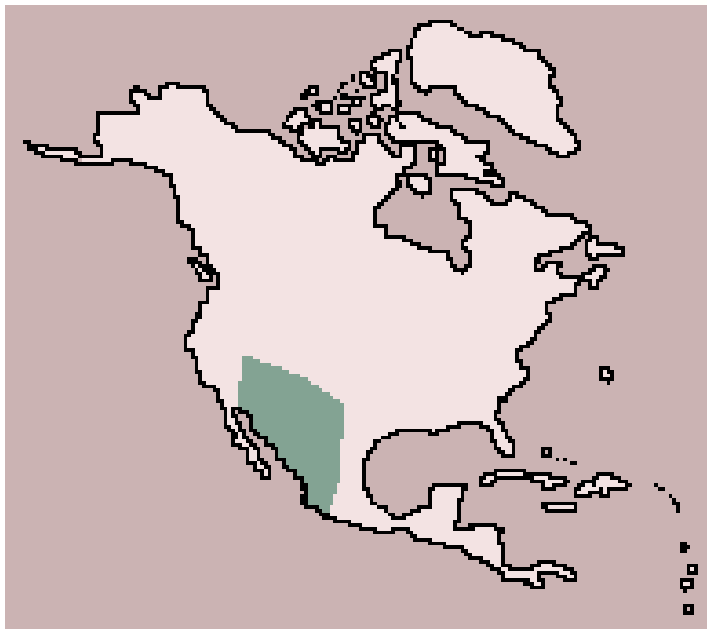
N=10 Patienten mit Typ-II-Diabetes. Die Patienten wurden zweimal untersucht. Zwischen den beiden Untersuchungen mit GLP-1 und Placebo waren für einen Tag die üblichen Mahlzeiten und Medikamente gestattet.

***p<0,05 GLP-1 vs. Placebo**

Adaptiert nach Nauck MA et al *Diabetologia* 1993;36:741–744.

Inkretin - Mimetika





*Das Inkretin-Mimetikum Exendin-4 wurde
erstmalig aus dem
Speichel des Gila
Lizard gewonnen.*

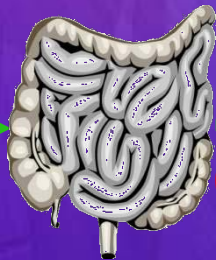


J.Hörmann

Wie läßt sich das Potential von GLP-1 medikamentös nützen?

Inkretin-Mimetikum (langwirkende, DPP-4- resistente GLP-1-Analoga)

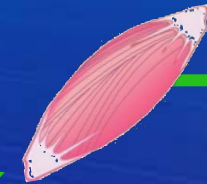
- * Exenatide (Byetta)
- * Liraglutide (Victoza)



GLP-1 & GIP

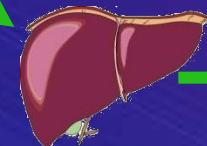
Beta-Zellen
Alpha-Zellen

↑ **Insulin**
(GLP-1 and GIP)



**Blutzucker
kontrolle**

↓ **Glucagon**
(GLP-1)



Inkretin – verstärker = DPP- 4 - Inhibitoren

- * Sitagliptin (Januvia)
- * Vildagliptin (Galvus)
- * Saxagliptin (Onglyza)
- * Alogliptin, Linagliptin

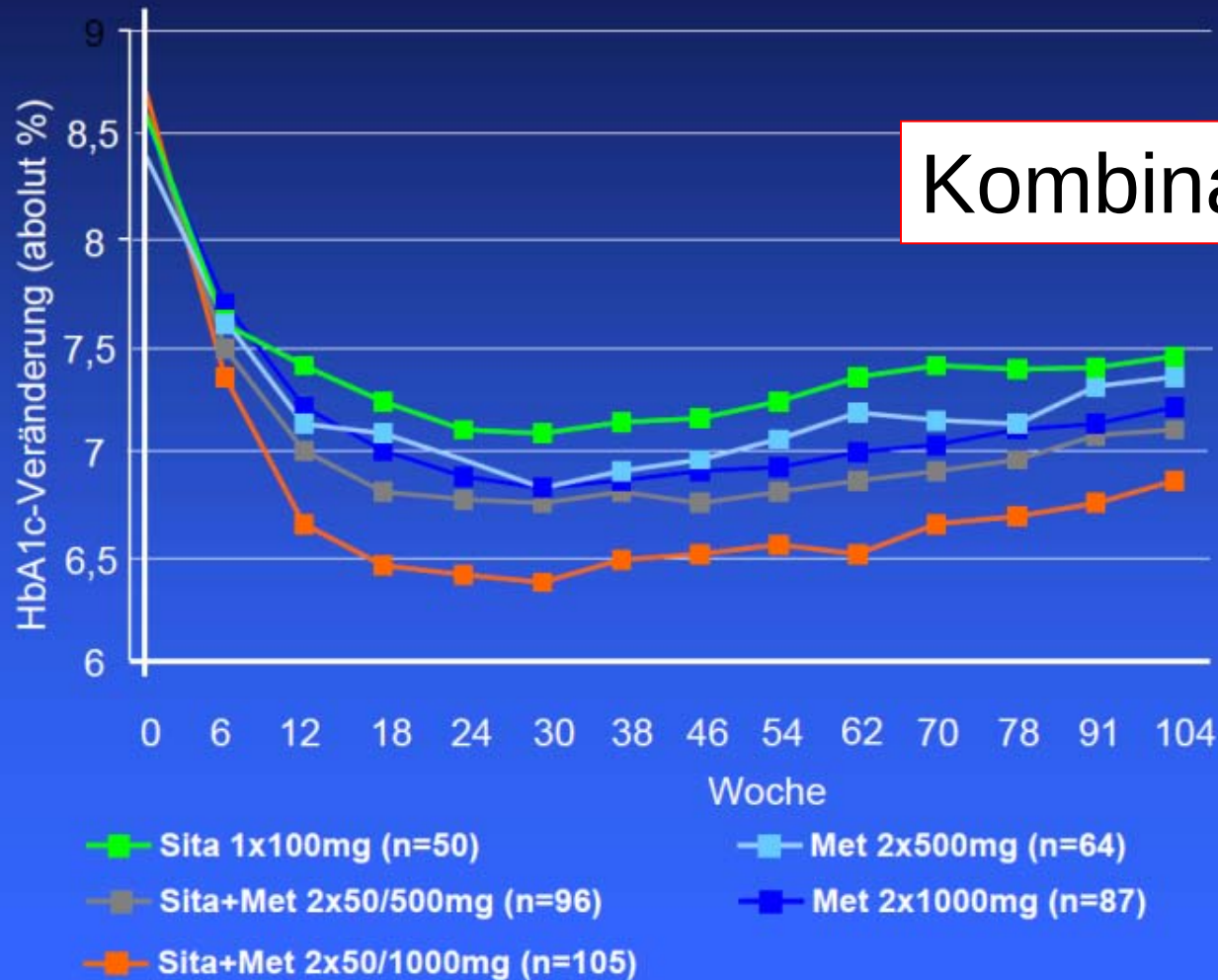
**DPP-4
Enzym**

DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4

Gliptine: DPP-4 Hemmer

- keine Hypoglykämieeigung
- Gewichtsneutral, senken ppBZ
- HbA1c Senkung von ca. **0,8 %**
- Nebenwirkungen:
 - Nasopharyngitis
 - Kopfschmerzen
- keine Langzeitdaten

2-Jahres-Daten von Sitagliptin

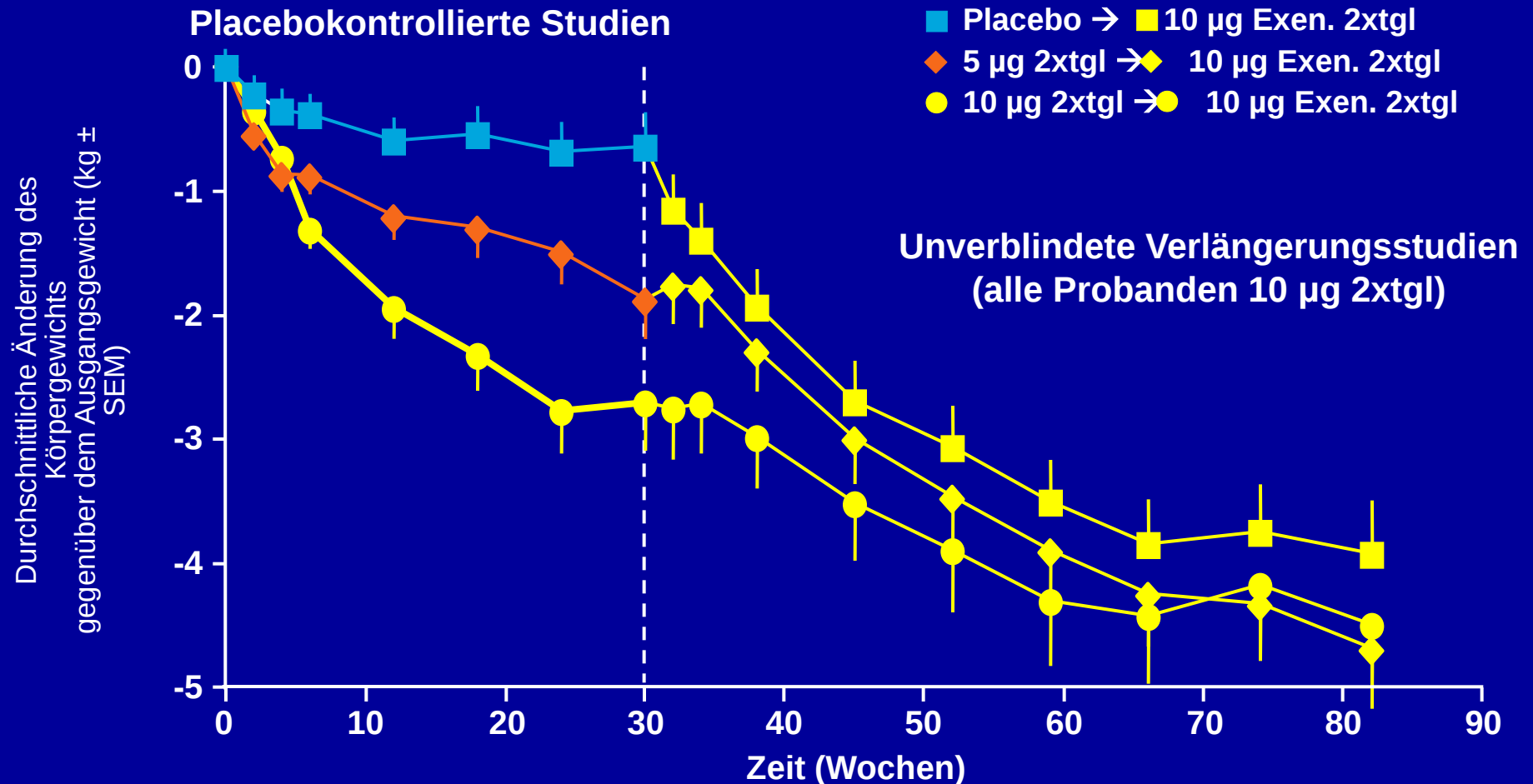


Qi DS et al. Diabetologia 2008; 51 [Suppl1]:S36

Inkretinmimetika

- geringe Hypoglykämieeigung
- gewichtssenkend
- HbA1c Senkung von ca. **0,8 – 1,0 %**
- Nebenwirkungen:
 - Nausea
 - Pankreatitis
- keine Langzeitdaten

Unverblindete Verlängerungsstudien: Exenatide bewirkte über 82 Wochen eine progressive Reduktion des Körpergewichts



Mittelwert (SE); n = 393; Population der die Studie abschließenden Patienten; 82-Wochen-Daten; Die Änderung des Körpergewichts war ein sekundärer Endpunkt.
Ausgangsgewicht : Placebo = 98 kg, 5 μ g = 98 kg, 10 μ g = 100 kg.
Data on file, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

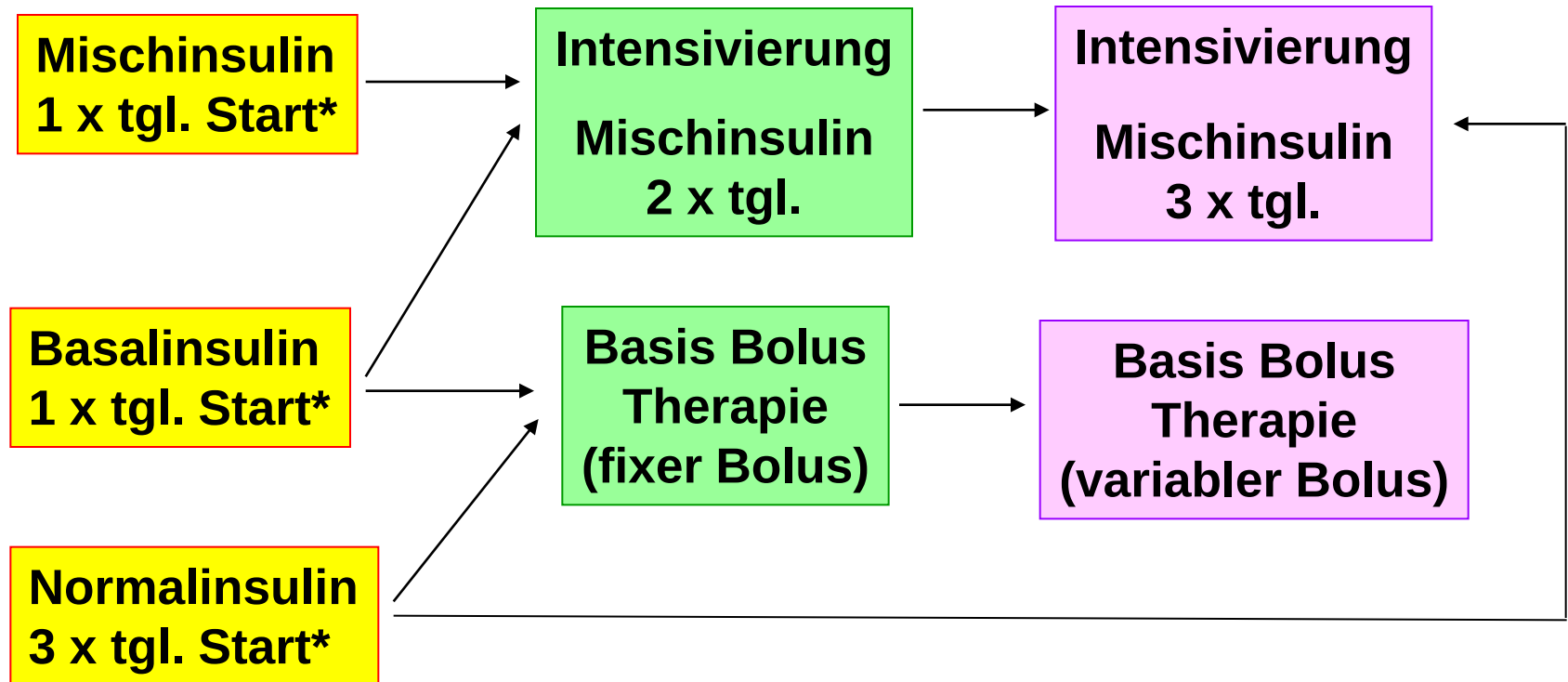
Was ist der ideale Partner für Metformin ?

	SH	DPP- 4 - Inh/GLP-1	TZD	Insulin
Hypoglykämie	!!	0	0	!!
Wechselwirkung mit Lebensstiländerung	!!	0	0	!!
Gewichtszunahme	!	0	!	!
Physiologischer Ansatz	Nein	Ja	Ja	Nein
β-Zell-Protektion	Nein	Ja	Ja	Nein
Einschränkungen	Hypos Gewicht β-Zell- Versagen ?CA	- ? -	CHF Frakturen	Hypos Gewicht ?CA

Tab. 1 Effektivität der blutzuckersenkenden Medikamente in Monotherapie bezüglich der HbA_{1c}-Senkung (modifiziert nach [9]).

Medikament	Anwendung	Einführung / FDA-Zulassung	Effektivität als Monotherapie: Reduktion des HbA _{1c} (%)
<i>Insulin</i>	parenteral	1921	≥ 2,5
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	oral	1946	1,5
<i>Biguanide</i>	oral	1957	1,5
<i>Alpha-Glucosidase-Hemmer</i>	oral	1995	0,5–0,8
<i>Glitazone</i>	oral	1997	0,8–1,0
<i>Glinide</i>	oral	1999	1,0–1,5
<i>GLP-Analoga</i>	parenteral	2005	0,6
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	oral	2006	0,5–0,9
<i>Rimonabant</i> ¹	oral		0,7
¹ nicht in Nathan [9] enthalten; Acomplia®, sanofi aventis			

Insulintherapie bei DM-2: Strategien zur Einleitung und Intensivierung



* Weiterführung von entsprechenden OADs

Metformin (Glitazone?) bleibt auch bei weiteren Intensivierungen

R.L., m, 67a, 171 cm, 110 kg, BMI 37 (viszerale Adip.), DM IIb 26 a, Insulin 18 a

Therapie bei Aufnahme: Insulatard 30–0–30 IE
NovoRapid 30-30-30 IE fix

Therapie?

OAD (Glitazone, SH, Glinide, Gliptine,
Acarbose)
Insulin (BOT, Basal plus, Mischinsulin, FIT)
Kombination

<u>Labor:</u>	BZ	315	151
		268	180
		390	84
		288	93
HbA1c		10,2	

150 IE → 104 IE

Therapie bei Entlassung:

Levemir	20- 0-18 IE
NovoRapid	26-20-20 IE
Competact 15/850 mg	1 – 0 - 1

Metformin und Diamicron
in Vorgeschichte schlecht
vertragen (GIT) !?

Geldzähltest nach Nikolaus



45 Sek.

Geldzähltest nach Nikolaus

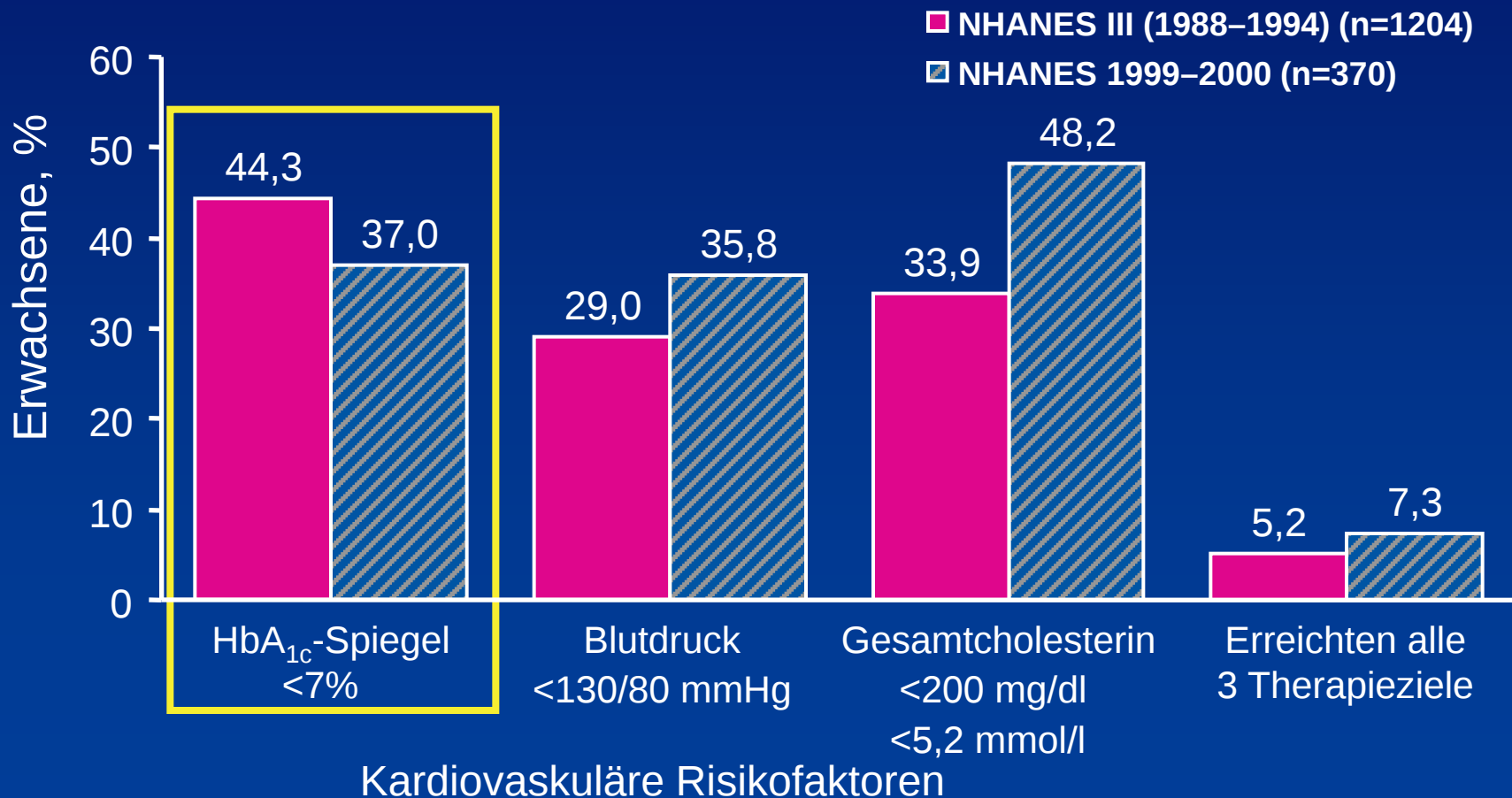
Dabei soll der Patient aus einer Geldbörse mit Druckknopf binnen **45 Sekunden 9,80 Euro** –

(5 € Schein, 2 x 1€, 1 x 2€, 1 x 50 Cent,
3 x 10 Cent) abzählen.

Visus, Feinmotorik und kognitive Leistungsfähigkeit werden dabei überprüft.

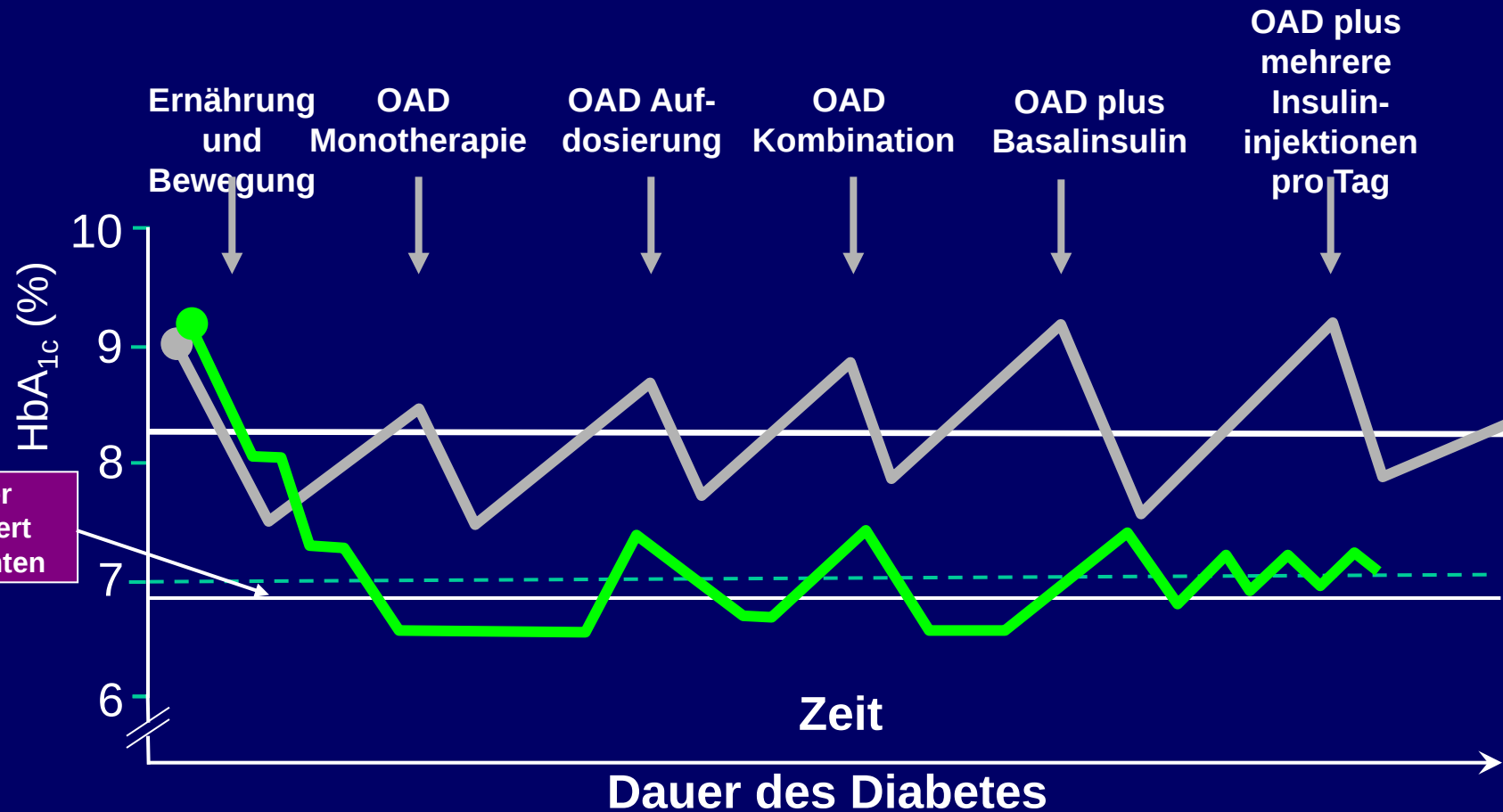
Weniger als 50% der erwachsenen Typ-2-Diabetiker erreichten die HbA_{1c}-Zielwerte

Daten einer US-Patientengruppe



Frühzeitigere Kombinationstherapie kann die zielgerichtete Behandlung im Vergleich zur konventionellen Therapie verbessern

Veröffentlichter konzeptioneller Ansatz



OAD= orales Antidiabetikum.

Adaptiert übernommen von Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with Typ-2-Diabetes. *Br J Cardiol.* 2000;7(10):625–631.

Del Prato S et al., *Int J Clin Pract.* 2005;59:1345–1355.

ACCORD**ADVANCE****VADT**

Anzahl	10.251	11.140	1.791
Studiendauer	3,5	5,0	7,5
Alter / Jahre	62	62	60
HbA1c-Beginn	8,3%	7,5%	9,4%
Diabetesdauer	10 Jahre	8 Jahre	11,5 Jahre
CV	35%	31%	45%
%HbA1c	7,5 vs 6,4	7,3 vs 6,5	8,4 vs 6,9
primärer CVD-Endpunkt	- 10 % (p=0,16)	- 6 % (p=0,37)*	- 13 % (p=0,12)
Mortalität (gesamt)	+ 22 % (p=0,04)	- 6 % (p=NS)	+ 5 % (p=NS)
CV-Mortalität	+ 39 % (p=0,02)	- 12 % (p=NS)	+ 25 % (p=NS)

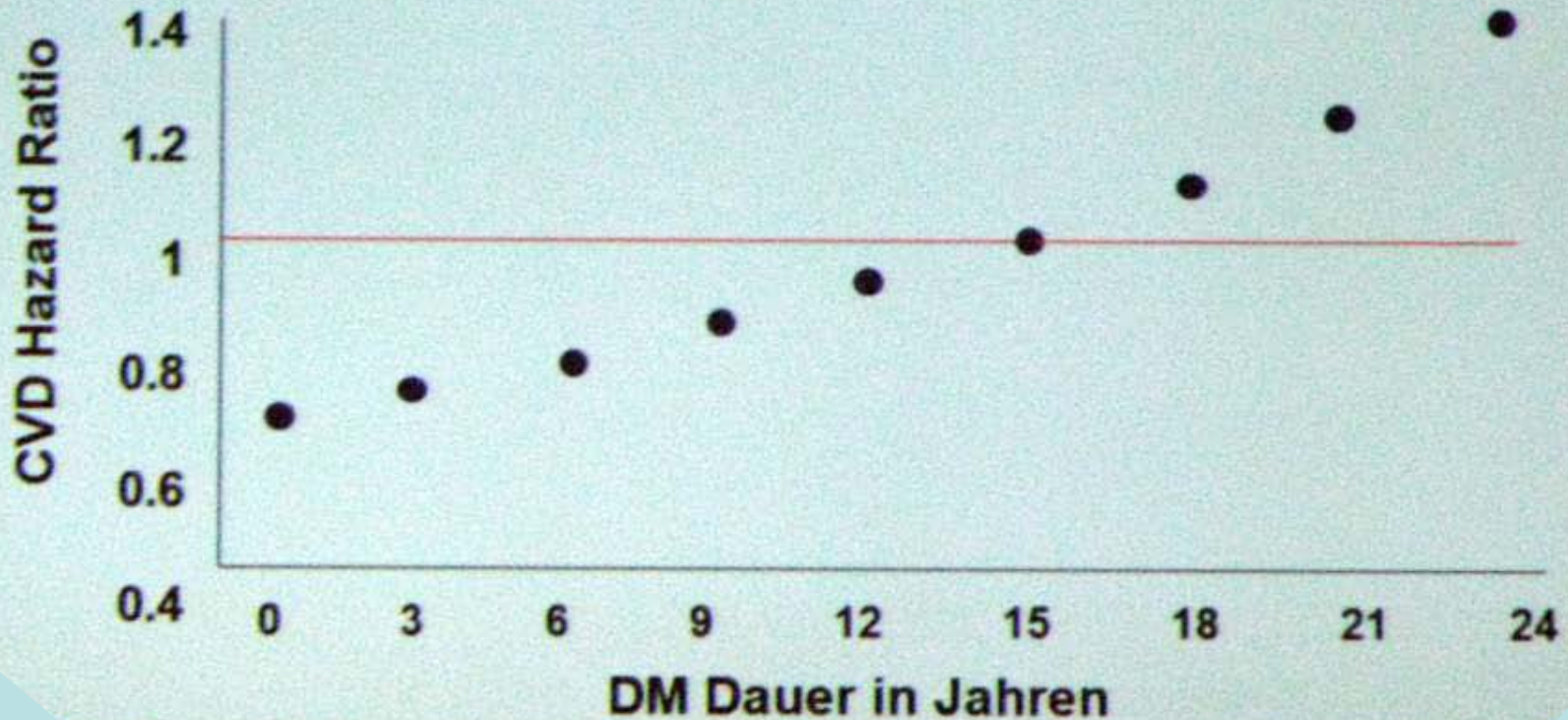
*komb. Makro + Mikro: -10% (p=0,013)

*mikrovaskulärer Endpunkt: - 14 % (p=0,015)

VADT

Korrelation zwischen Diabetesdauer und HR für CVD Ereignisse in der intensiv therapierten Gruppe

Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), 1791 Pat., 60 a, Diabetesdauer 11.5 a, 5,6 a follow up; 6.9 vs 8.4 % HbA1c;



1. Schulung zur gesunden Lebensführung (gesund essen, Gewichtskontrolle, körperliche Aktivität/Fitness)

2. **Metformin** (Glukose-Kontrolle, kardiovask. Risiko ↓)
Keine Hypoglykämie, keine Gewichtszunahme

3. Zweites / drittes Antidiabetikum (Glukose–Kontrolle)

SH

billig
Hypo
KG ↑

Glinide

schnell
teuer
Hypo
KG ↑

TZD_(Pio)

0 Hypo
teuer
KG ↑
KV-
Ereign. ↓
Frakt.

**α-Gluc.
Inhib.**

KV-
Ereign. ↓
0 Hypo
wenig
wirksam
GI-NW

**Insulin
(basal)**

„geht
immer“
(?)
Hypo
KG ↑

**DPP-4
Inh.**

teuer
0 Hypo
0 KG ↑
0 NW
β-Zell-
Masse?
KV?

**Inkretin
Mimet.**

0 Hypo
KG ↓
β-Zell-
Masse?
teuer
Übelkeit,
Erbr.
etc., KV?

Probleme der aktuellen Diabetestherapie

Kumulative „Lifetime“ Inzidenz von diabetischen Komplikationen
(Metaanalyse 15 Studien*)

	Typ 1	Typ 2
Proliferative Retinopathie	30 – 56%	16 – 37%
Proteinurie (> 300 mg/dl)	41 – 45%	46 – 50%
Distale Neuropathie	54 – 59%	37 – 45%
Makrovaskuläre Mortalität	30 – 54%	38 – 41%

Hochwirksame
medikamentöse
Therapie



Hohes Restrisiko !

Neue (innovative) Antidiabetika

Substanzgruppe	Wirkprinzip	Einsatz
Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters, Typ 2 der Niere (SGLT-2 Inhibitoren)	Hemmt spezifisch den SGLT-2 der Niere, künstliche Induktion einer Glukosurie	Blutzuckersenkung, Gewichtsabnahme bei Typ-2 und Typ-1 Diabetes
Antiinflammativa (Xoma, Anakinra)	Hemmstoffe von IL-2	Blutzuckersenkung, Entzündungshemmung, Betazellerhalt bei DM-2
Orales Insulin	Wie s.c. Insulin	BZ-Senkung bei DM-2
Glukokinaseaktivatoren	Insulinotrop durch Aktivierung der Glukokinase in Betazellen	BZ-Senkung bei DM-2
Neue Depot-Inkretinmimetika (GLP-1 Analoga)	Insulinotrop, Glukagonostatisch, Sättigungssteigernd, Resorptionshemmend über Aktivierung des GLP-1 Rezeptors	BZ-Senkung, Gewichts – Reduktion bei DM-2, Depotformen 1 x/Wo – Mo. Injektion
„Sirtuine“	Inhibition alterungsbedingter Zellveränderungen durch Aktivierung von SIRT-Molekülen	Betazellerhalt, Antiinflammation bei DM-2



In Vino Vitalis? Compounds Activate Life-Extending Genes

S. Hall (2003) Science 301: 1165

Neuere „Sirt activating compounds“ (STACS)
→ 1000 x aktiver als Resveratrol

Bariatrische Chirurgie:

Indikation:

- **BMI > 40**
- **BMI > 35** mit schwerer gewichtsassoziierter Begleiterkr.(DM)
- BMI 30 – 35 ??? mit Diabetes

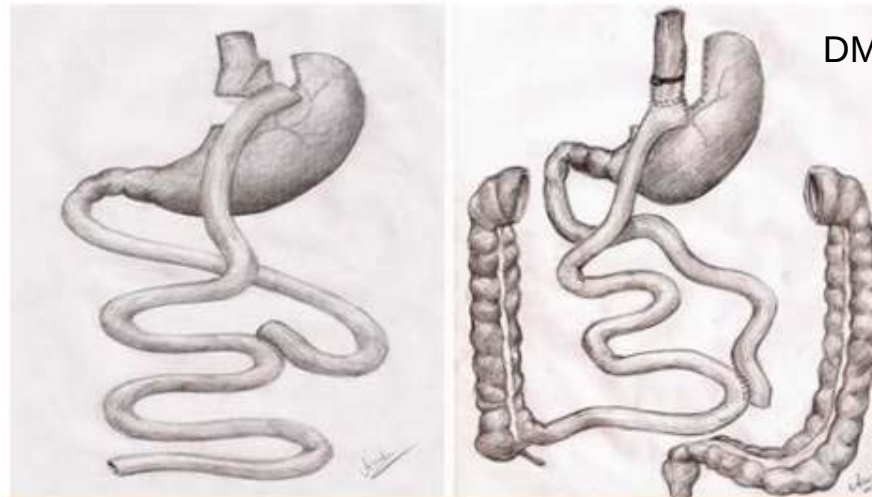


Abb. 1 Der Magenbypass RYGB („Roux-en-Y gastric bypass“) ohne (links) oder mit (rechts) Fobi-Ring.

Nachweislich
nicht erfolgreiche
konservative Therapie!

Metabolische Chirurgie:

Ausschluss von
Duodenum und
prox. Jejunum wichtig!?

- wenige Tage nach OP DM weg, obwohl noch kein Gewichtsverlust
- „ileale“ Bremse

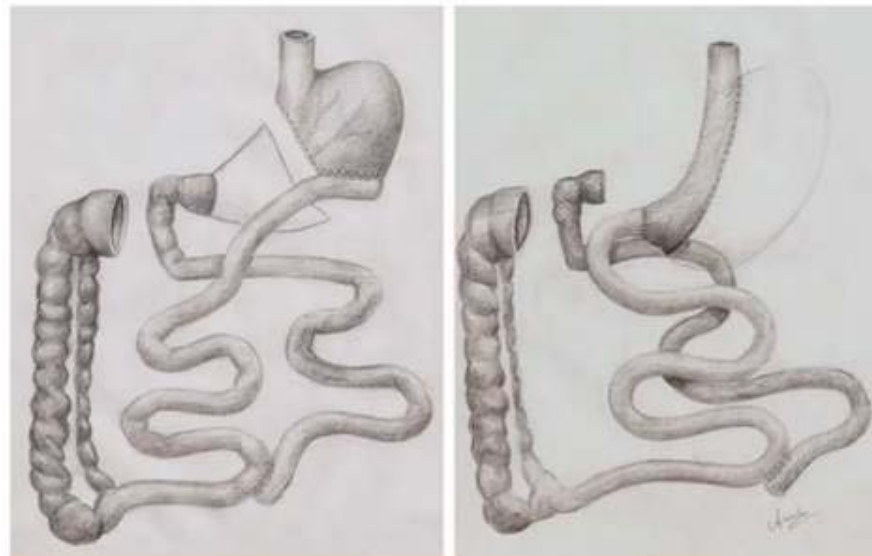
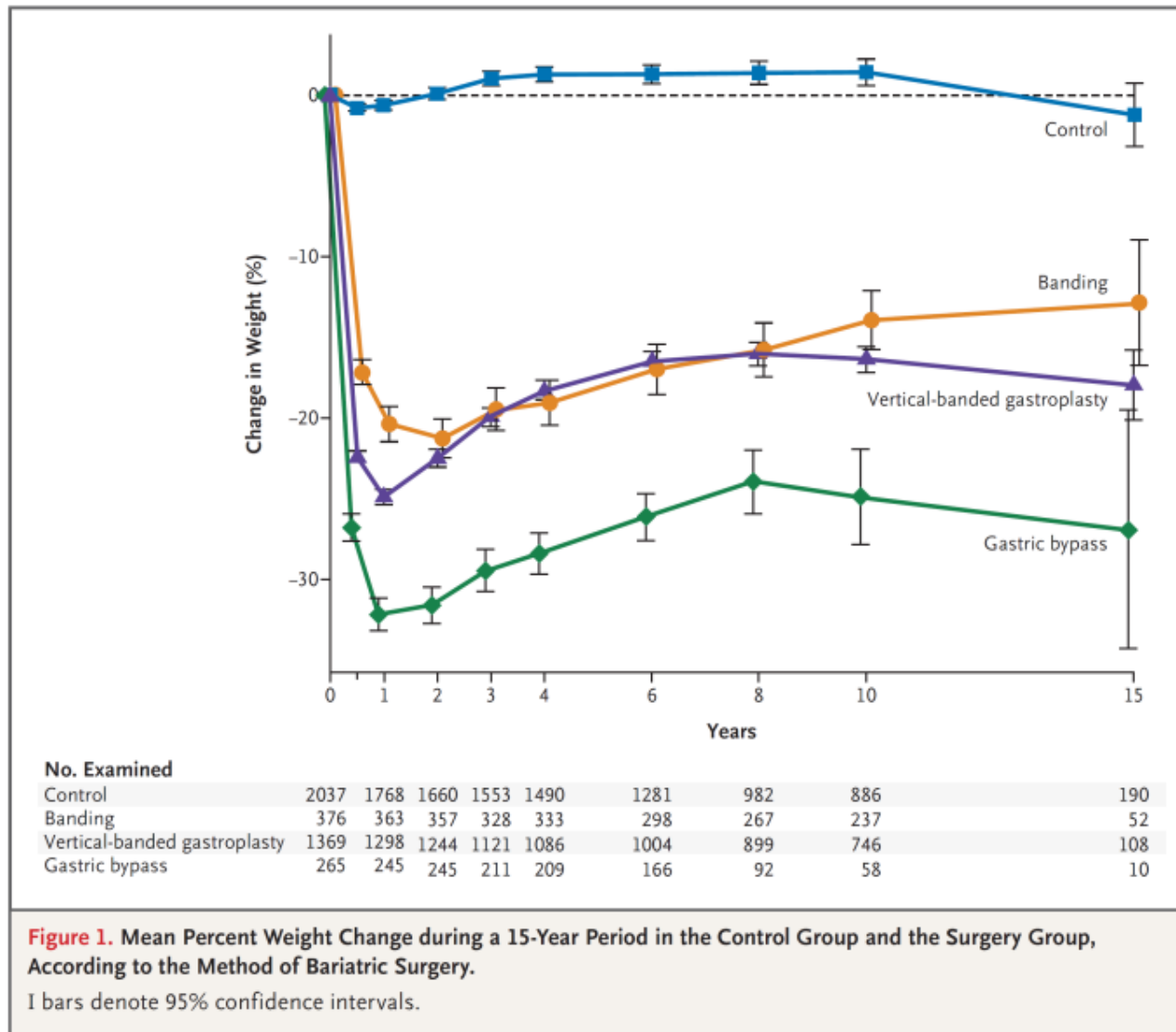


Abb. 2 Die biliopankreatische Diversion nach Scopinaro (links) und mit Duodenal-Switch (rechts). Beim Duodenal-Switch wird zunächst eine „Sleeve“-Gastrektomie durchgeführt und in der Folge eine Darmumstellung mit einem „common channel“ von ca. 100 cm.

Langzeit - Gewichtsreduktion



Bariatrischer Algorithmus 2010

BMI < 50



**Magenband /
Sleeve**

EWL: ~ 40 – 50 %
Kleinster Eingriff
Reversibel
KHS - Verweildauer: 2 d
Mortalität: 0,1 %

BMI > 50



**Roux – Y -
Magenbypass**

EWL: ~ 60 – 70 %
Weniger Patientenabhängig
Kein Fremdkörper
KH - VWD: 3 – 5 d
Mortalität: 0,2 – 0,77 %

BMI > 60



Sleeve
dann ggf. 2 – zeitig
Duodenal-Switch oder Bypass

EWL: ~ 70 – 80 %
Weniger Patientenabhängig
Kein Fremdkörper
KH – VWD: 7 – 10 d
Mortalität: 1,1 %

Bariatrische Chirurgie gesamt

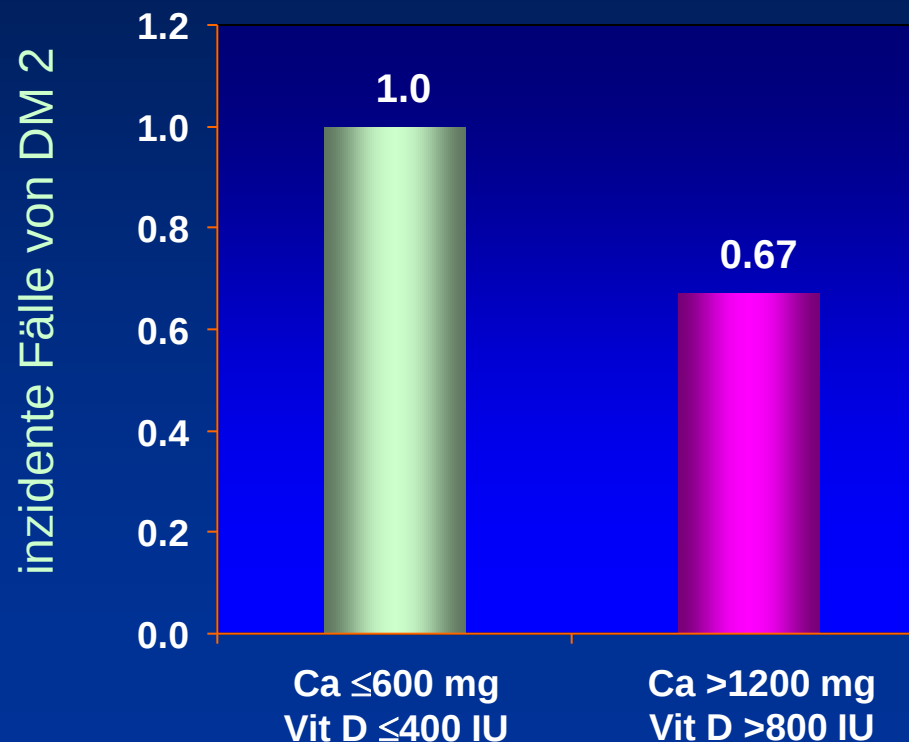
Verbesserung Komorbidität

Meta-Analyse Buchwald, 621 Studien, n=135.246 Patienten

	medikamentenfrei	gebessert
Diabetes mellitus	76,8 %	86 %
Fettstoffwechselstörung	79,3 %	
Arterieller Hypertonus	61,7 %	78,5 %
Schlafapnoe	83,6 %	85,7 %

Kalzium/Vit D Supplementation Risiko für Entwicklung DM 2

Gesamt Kalzium – und Vitamin D Aufnahme



N= 83.799
Frauen
46 Jahre,
Follow-up 20J

Dobnig 2008

Wieviel Vitamin D ?

Wohldosierter Umgang mit der Sonne!!!

Für jeden Erwachsenen

1.000 IE/Tag (~2-3 Tropfen) oder
7.000 IE/Woche (~17 Tropfen 1x)

Für immobile Patienten,
Gehbehinderte Patienten, für
Alten- und Pflegeheimbewohner

2.000 IE/Tag (5 Tropfen) oder
14.000 IE/Woche (35 Tropfen 1x)

ab 2000 IE/d auch
KV-Wirksamkeit !



Diabetiker müssen von Diagnose weg **kausal behandelt** werden:

- * Insulinresistenz (Metformin / Pioglitazon) + β -Zellschutz (Gliptine / Inkretinmimetika) + Gefäßschutz (Insulin niedrig, Statin ..)
- * Die **Möglichkeiten** dazu stehen uns heute zur Verfügung!
- * Sonst mit Stufentherapie nur anhand des **HbA1c verwaltet** !