



Diabetes – Basics – Roundup: Was gibt es Neues?

OA Dr. Gerd Köhler
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
2012

Slide no 1 • •



Agenda

- HbA1c Standardisierung
- Behandlungsziele
 - Blutzuckersenkung
- OraleAntiDiabetika
- GLP1 Analoga
- Insulintherapien

Slide no 2 • •



HbA1c Standardisierung

- HbA1c Bestimmung ist elementarer Bestandteil der Therapieüberwachung
- Seit Jahren bekannt:
 - HbA1c Werte nicht vergleichbar
 - Durch unterschiedliche Messmethoden
- Umstellung auf IFCC (International of Clinical Chemistry) Standard:
 - Neue Einheit: mmol/mol
 - Umrechnung:
 - $HbA1c (mmol/mol) = (HbA1c[\%] - 2,15) \times 10,929$

Slide no 3 • •



HbA1c Standardisierung

Spalte1

		HbA1c Konversion % - mmol/mol									
%	4	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	
mmol/mol	20	21	22	23	25	26	27	28	29	30	
%	5	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	
mmol/mol	31	32	33	34	36	37	38	39	40	41	
%	6	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8	6,9	
mmol/mol	42	43	44	45	46	48	49	50	51	52	
%	7	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,7	7,8	7,9	
mmol/mol	53	54	55	56	58	59	60	61	62	63	
%	8	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8	8,9	
mmol/mol	64	65	66	67	68	69	70	72	73	74	
%	9	9,1	9,2	9,3	9,4	9,5	9,6	9,7	9,8	9,9	
mmol/mol	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	
%	10	10,1	10,2	10,3	10,4	10,5	10,6	10,7	10,8	10,9	
mmol/mol	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	
%	11	11,1	11,2	11,3	11,4	11,5	11,6	11,7	11,8	11,9	
mmol/mol	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	
%	12	12,1	12,2	12,3	12,4	12,5	12,6	12,7	12,8	12,9	
mmol/mol	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	
%	13	13,1	13,2	13,3	13,4	13,5	13,6	13,7	13,8	13,9	
mmol/mol	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	



Agenda

- HbA1c Standardisierung
- Behandlungsziele
 - Blutzuckersenkung
- OraleAntiDiabetika
- GLP1 Analoga
- Insulintherapien

Slide no 5 • •



Was sagen die Studien zur BZ Senkung ?

Evidenz zur BZ Senkung:



- Reduktion makrovaskulärer Komplikationen bei neumanifestierten, übergewichtigen Patienten durch Therapie mit Metformin
 - HbA1c < 7,5% (IFCC: 58mmol/mol)
- Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen bei neumanifestierten Patienten
 - Sulfonylharnstoff, Insulin
 - HbA1c < 7,0 - 7,5% (IFCC: 53-58mmol/mol)
- Keine Reduktion makro- oder mikrovaskulärer Komplikationen durch normale BZ Senkung bei Patienten mit längerer Diabetesdauer
 - Erhöhung der Gesamtmortalität bei langjährigen Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko?
- Deutliche Erhöhung des Risikos für schwere Hypoglykämien
 - NNH 19 - 83

BZ Senkung - ÖDG



- Therapieziele ÖDG:
 - Das HbA1c stellt die primäre Richtgröße der Stoffwechselkontrolle dar
 - Die angeführten Werte stellen das Ziel für maximierte Prävention dar:
 - HbA1c: 6,5 % (IFCC: 48mmol/mol)
 - BG nüchtern: 110 mg/dl
 - BG postprandial: 135 mg/dl
 - Individuelle Therapieziele:**
 - Wenn auf Grund der individuellen Situation des Patienten (z. B. Alter, Multimorbidität, geringe Lebenserwartung) eine maximierte Prävention nicht mehr im Vordergrund der Therapie steht, können individuell höhere Zielwerte vereinbart werden. Das gilt ebenso bei Patienten mit vorangegangener kardiovaskulärer Ereignis oder längerer Diabetesdauer (> 15 Jahre) sowie dann, wenn der Therapieerfolg nur mit maximalem Aufwand (Insulin kombiniert mit mehr als 2 oralen antidiabetischen Substanzen) erreicht werden kann.

ÖDG Web_PocketGuide_2009, www.oedg.org

BZ-Ziel:

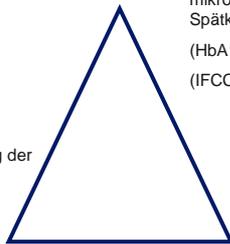


„individuell“

Prophylaxe von mikroangiopathischen Spätkomplikationen
(HbA1c: 7,0-7,5%)
(IFCC: 53-58mmol/mol)

Symptomfreiheit, Erhaltung der Lebensqualität

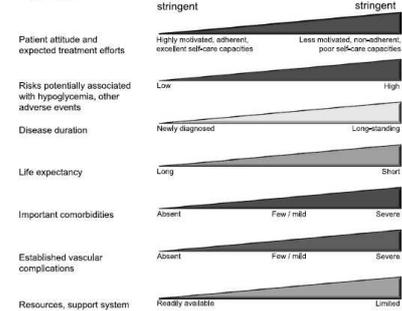
(HbA1c: 8,0-8,5%)
(IFCC: 64-69mmol/mol)



Therapieziele bei DM2 – ADA/EASD 2012

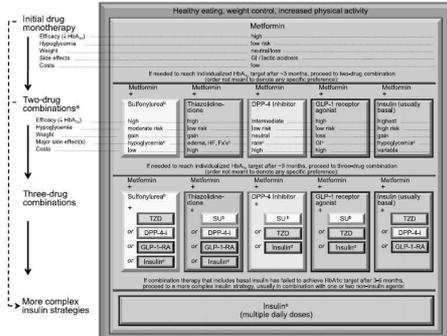


Approach to management of hyperglycemia:



Inzucchi et al Diabetes Care Volume 35, 2012

ADA/EASD Konsensus 2012



Inzucchi et al Diabetes Care Volume 35, 2012

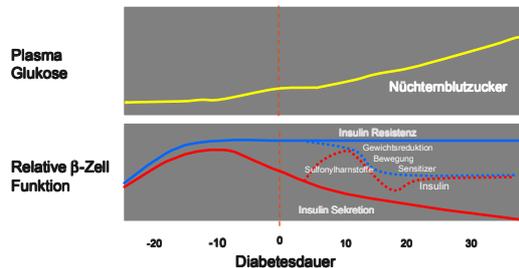
Agenda



- HbA1c Standardisierung
- Behandlungsziele
 - Blutzuckersenkung
- Orale AntiDiabetika
- GLP1 Analoga
- Insulintherapien

Slide no 12 • •

Entwicklung des DM Typ 2



Adaptiert vom International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota

Slide no 13 • •

Hauptklassen orale Antidiabetika



- α -Glukosidasehemmer
- Glitazone
- Sulfonylharnstoffe
- Glinide
- Metformin
- DPP4 Inhibitoren

α -Glukosidasehemmer



- Präparate/Wirkstoffe (Auszug):
 - Glucobay® (Acarbose)
 - Diastabol® (Miglitol)
- Wirkmechanismus:
 - Verzögern Verdauung und somit Resorption intestinaler Kohlenhydrate
- Nur geringe HbA1c Senkung, ca. 0,5% (IFCC: 6mmol/mol)
- Nebenwirkungen:
 - Häufig
 - Flatulenz
 - Bauchschmerzen
- Datenlage:
 - Keine Endpunktstudien
 - Keine Langzeitdaten
- Bewertung:
 - Nicht empfehlenswert

Glitazone



- Actos® (Pioglitazon) *
- Wirkmechanismus:
 - Thiazolidindione erniedrigen die Insulinresistenz durch Steigerung der Insulinsensitivität der Muskel- und Fettzellen und unterdrücken die hepatische Glukoseproduktion
- HbA1c Senkung 0,5-1,5% (IFCC: 6-17mmol/mol)
- Nebenwirkungen:
 - Ödeme
 - Gewichtszunahme über den gesamten Behandlungszeitraum !
 - Erhöhte Rate von Knochenbrüchen bei postmenopausalen Frauen
 - Herzinsuffizienzrisiko steigt um das 2fache
 - Harnblasenkarzinome
- Bewertung:
 - Nicht empfehlenswert
 - In Deutschland und Frankreich bereits vom Markt

Sulfonylharnstoffe (1)



- Präparate/Wirkstoffe (Auszug):
 - Amaryl® / Glimperid-Generika,
 - Diamicon MR30 / Gliclazid-Generika
 - Retartierte Wirkstofffreisetzung (auch Generika)
- Wirkmechanismus:
 - Stimulieren **glukoseunabhängig** pankreatische Insulinfreisetzung

Gallwitz B et al Diabetes Obes Metab. 2010;12:1-11.
Schuh FC, et al. Diabetes. 2001;50:1-11-3.
Krenitz AJ, Bailey CJ. Drugs. 2005;65:385-411.

Sulfonylharnstoffe (2)



- HbA1c Senkung: 1-1,5% (IFCC: 11-17mmol/mol)
- Nebenwirkungen:
 - **Hypoglykämien**
 - Cave: lange Hypoepisoden möglich insbesondere bei ANV
 - Diamicon/Gliclazid: Hinweise, dass darunter weniger Hypos wegen veränderter Wirkstoffgalenik
 - Gewichtszunahme
- Nachteil:
 - Schnelleres Sekundärversagen als andere OAD
- Bewertung:
 - Bedingt empfehlenswert

Glinide



- Präparat/Wirkstoff:
 - Novonorm® / Repaglinid-Generika
- Wirkmechanismus:
 - Stimulieren **glukoseunabhängig** pankreatische Insulinfreisetzung
 - Stimulation der Insulinsekretion jedoch rascher und kürzer als bei SH
- HbA1c Senkung: 1% (IFCC: 11mmol/mol)
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämie
 - Gewichtszunahme
- Empfehlung:
 - Nicht empfehlenswert, da schlechtere Datenlage als Sulfonylharnstoffe

Metformin (1)



- Präparate:
 - Glucophage®
 - Diabetex®
 - Zahlreiche Generika
- Basistherapie insbesondere bei übergewichtigen Patienten
- Wirkmechanismus:
 - Nicht genau geklärt
 - Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion
 - Verbesserung der Glukoseverwertung in der Peripherie

Metformin (2)



- HbA1c Senkung: 1-2,5% (IFCC: 11-28mmol/mol)
 - Bester Effekt bei 2x1000mg
 - Maximaldosis: 3x1000mg
- Nebenwirkungen:
 - Übelkeit, Metallischer Geschmack, Flatulenz, Diarrhoe
 - Laktatazidose (Inzidenz 0-0,084Fälle/1000 Patienten)
 - Selten !!!
 - Meist bei unsachgemäßer Verwendung/ANV
- Tipp zur Verträglichkeit:
 - Langsame Dosissteigerung verbessert Verträglichkeit deutlich:
 - Start: Metformin 500mg abends
 - Dann wöchentlich um 500mg steigern bis zur Zieldosis
 - Auch bei vorbekannter Metforminunverträglichkeit, kann Therapiestart nochmals erwogen werden

Metformin (3)

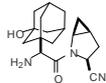


- Kontraindikation:
 - Eingeschränkte Nierenfunktion:
 - (Krea > 1,2; GFR < 60-50/30ml/min)
 - Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
 - hypoxische Situation
 - Schwere Leberinsuffizienz
- Kontrastmittelgabe
 - Metformin ist vor/während und 48 Stunden nach Gabe eines jodhaltigen KM abzusetzen
 - Fortsetzung der Therapie erst nachdem normale Nierenfunktion festgestellt wurde
- Chirurgische Eingriffe:
 - Metformin sollte 48 Stunden vor und nach elektiven Eingriffen pausiert werden
- Empfehlung:
 - Sehr empfehlenswert

DPP4 Inhibitoren (2)



- Wirkmechanismus:
 - Unter physiologischen Bedingungen werden GLP-1 und GIP rasch durch das Enzym DPP-4 inaktiviert
 - DPP-4-Inhibitoren verlängern die Wirkungen von GLP-1 und GIP:
 - erhöhte Insulinsekretion
 - verminderte Glukagonsekretion
- HbA1c Senkung: 0,5-1,5% (IFCC: 6-17mmol/mol)
- Nebenwirkungen:
 - Im Allgemeinen gut verträglich
 - Geringes Hypoglykämierisiko
 - Pankreatitis
- Keine Langzeitdaten und Endpunktstudien



DPP4 Inhibitoren (3)



- Allgemeiner Verschreibungskodex (Zusammenfassung für alle Präparate):
 - Behandlung erst mit HbA1c > 7
 - Nur Second Line Therapie in Kombination mit:
 - Metformin
 - Sulfonylharnstoff bei Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation
 - Glitazon bei Metformin/Sulfonylharnstoffunverträglichkeit oder Kontraindikation
 - Als Monotherapie bei Kontraindikationen für andere Präparate
 - NINS
 - Bei Metforminunverträglichkeit
 - Details siehe Austriakodex jeweiliges Präparat

DPP4 Inhibitoren (4)



- Überlegungen zur Kombinationstherapie:
 - Kombination mit Metformin:
 - Sinnvoll
 - Kombination mit Sulfonylharnstoff:
 - Aus pathophysiologischer Sicht nicht sinnvoll
 - Kombination mit Glitazonen:
 - Glitazone aus meiner Sicht nie sinnvoll
 - Kombination mit Insulin
 - Eventuell hilfreich durch dualen Wirkmechanismus

DPP4 – Präparate/Substanzen



- Onglyza® (Saxagliptin)
 - Dosierung:
 - GFR bis 50ml/min : 5mg 1xtgl.
 - GFR < 50ml/min : 2,5mg 1xtgl.
 - Dialyse : NEIN
 - Kombination mit Insulin: Ja
- Galvus® (Vildagliptin)
 - Dosierung:
 - GFR bis 50ml/min : 100mg **2xtgl.** 50mg
 - GFR < 50ml/min : 50mg 1xtgl.
 - Dialyse : 50mg 1xtgl.
 - Kombination mit Insulin: NEIN

DPP4 – Präparate/Substanzen



- Januvia® (Sitagliptin)
 - Dosierung:
 - GFR bis 50ml/min : 100mg 1xtgl. 100mg
 - GFR < 50ml/min : Zulassung JA in verminderter Dosierung, Erstattung: NEIN
 - Kombination mit Insulin : JA
- Trajenta® (Linagliptin)
 - Dosierung:
 - Keine Dosisanpassung bei NINS: 1xtgl. 5mg
 - Kombination mit Insulin: NEIN

Kombinationspräparate:



- Sitagliptin/Metformin:
 - Janumet® 50/850mg
 - Janumet® 50/1000mg
 - Velmetia® 50/850mg
 - Velmetia® 50/1000mg
- Vildagliptin/Metformin
 - Eucreas® 50/850mg
 - Eucreas® 50/1000mg

Agenda



- HbA1c Standardisierung
- Behandlungsziele
 - Blutzuckersenkung mit OAD
- Orale AntiDiabetika
- GLP1 Analoga
- Insulintherapien

GLP1 Analoga (2)



- Victoza® (Liraglutide)
 - 1xtgl. s.c.
- Wirkmechanismus:
 - Direkte Wirkung an alpha und beta-Zellen
- HbA1c Senkung: 1-2,0% (IFCC: 11-22mmol/mol)
 - Stärkere HbA1c Senkung als DPP4 Inhibitoren
- Gewichtsvorteil: 3-4kg
- Datenlage:
 - Keine Langzeitdaten
 - Keine Endpunktstudien

GLP1 Analoga (3)



- Nebenwirkungen:
 - Übelkeit:
 - Bis 50% bei Behandlungsstart
 - Erbrechen:
 - Bis 20% bei Behandlungsstart
 - Übelkeit meist passager (ca. 3 Wochen)
 - Pankreatitis (Gefahr höher als bei DPP4)
 - Schilddrüsenkarzinom ?
- Dosierung:
 - Start: 0,6mg
 - Dosissteigerung nach 2 Wochen auf 1,2mg

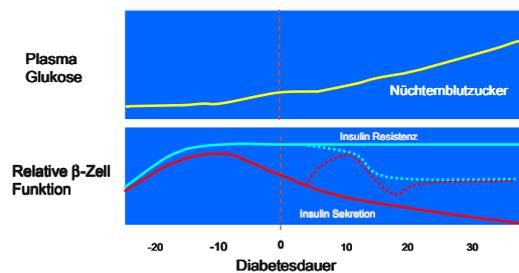
Agenda



- HbA1c Standardisierung
- Behandlungsziele
 - Blutzuckersenkung mit OAD
- Orale AntiDiabetika
- GLP1 Analoga
- Insulintherapien

Slide no 32 • •

Entwicklung des DM Typ 2



Adaptiert vom International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota

Slide no 33 • •

Insulin bei DM II



Indikationen I:

- Nicht Erreichen des vereinbarten Therapieziels
- Beginn der Insulintherapie bei DM Typ 2 bei HbA1c >7,5% unter optimierten Primärtherapie und individuell ausgereizter Therapie mit OAD
 - (wenn unter Kombinatione 2er OADs Therapieziel nicht erreicht)
- Akute Stoffwechsellentgleisungen
- Akute vaskuläre Symptomatik

Slide no 34 • •

Insulin bei DM II



Indikationen II:

- Perioperative Situation
- Symptomatischer Insulinmangel
 - Polyurie
 - Polydipsie
 - Gewichtsverlust bei steigendem HbA_{1c}
- Zu viele OADs
- Wunsch des Patienten

Slide no 35 • •

Insulin bei DM II



Überlegungen zur Insulintherapie:

- Alter des Patienten
- Kognitive Fähigkeiten des Patienten
- Lebenssituation des Patienten
- Soziales Umfeld – Hilfe in Notfällen vorhanden?
- Einstellung des Pat. zur Insulintherapie
- Vorhandene Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie,...)

Slide no 36 • •

Insulin bei DM II



Überlegungen zur Insulintherapie:

- Insulinmonotherapie?
- Kombination mit oralen Antidiabetika?
 - Gewicht ?
- Flexible Therapie oder starres Schema?
- Was ist das Blutzucker-Therapieziel?

Slide no 37 • •

Insulintherapie bei DM II



- Einzeitige Therapie (Bedtime)
- **Zweizeitige Therapie**
- **Mahlzeitenbezogene Therapie**
 - 3zeitige Therapie
 - Prandiale Therapie
- Intensivierte Insulintherapie
 - Basis-Bolus-Therapie
 - Insulinpumpe



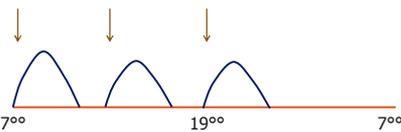
Komplexität

Slide no 38 • •

Prandiale Insulintherapie



- Verringertes Risiko für Hypoglykämien
- Basaler Insulinbedarf muss vom Pat. selbst gedeckt werden können (evtl. mit medikamentöser Unterstützung)
- Erhöhte Flexibilität (Mahlzeiten können ausgelassen werden / Zusatzmahlzeiten möglich)
- Erhöhter Aufwand
 - jüngere Patienten
 - Häufigeres Spritzen



Slide no 39 • •

Prandiale Insulintherapie



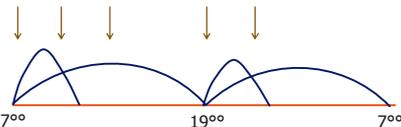
- Therapiestart mit:
 - 0,3 IE/kg Körpergewicht durch 3
 - Bsp.: 80kg Frau – 24IE/3=8 IE
 - Kurzwirksame Analoga können bei Bedarf auch postprandial gespritzt werden
- Bei Bedarf Steigerung um jeweils 2 IE
- BZ trotz ca. 18 IE pro Mahlzeit zu hoch bzw. NBZ zu hoch:
 - Zugabe eines Basalinsulins
 - Therapie mit Mischinsulin

Slide no 40 • •

Konventionelle Insulintherapie



- Risiko für (nächtliche/mittägliche) Hypoglykämien
- mehrere Mahlzeiten nötig um Hypos zu vermeiden
- Schon etwas aufwändiger:
 - ältere Patienten die geistig fit sind
 - auf medizinisches Hilfspersonal /Angehörige angewiesen
- 2 Mischinsulininjektionen täglich:
 - Startdosis: 0,3IE/kg KG
 - 60% morgens, 40% abends



Slide no 41 • •

Empfohlene Dosisadaption¹



Dosisanpassung aufgrund der BZ-Werte der vorangegangenen 3 Tage
Dosisanpassung einmal wöchentlich bis HbA_{1c}-Zielwert erreicht ist

BZ-Werte vor der Mahlzeit	Mischinsulin Dosisanpassung (U)
mg/dl	
< 80	- 2
80–110	0
111–140	+ 2
141–180	+ 4
> 180	+ 6

Slide no 42 • •

¹ Raskin et al. Diabetes Care 2005; 28:260-5

In eigener Sache :



- Bitte schauen sie hin und wieder auf die Füße ihrer Diabetiker !
- Fußambulanzen in der Steiermark:
 - LKH Graz
 - LKH Hörgas-Enzenbach
 - Marienkrankenhaus Vorau
 - GKK Graz
 - LKH Bruck
 - Bitte Termin vereinbaren !

Slide no 43 • •

Danke für die Aufmerksamkeit !

diabetesambulanz@gmail.com

