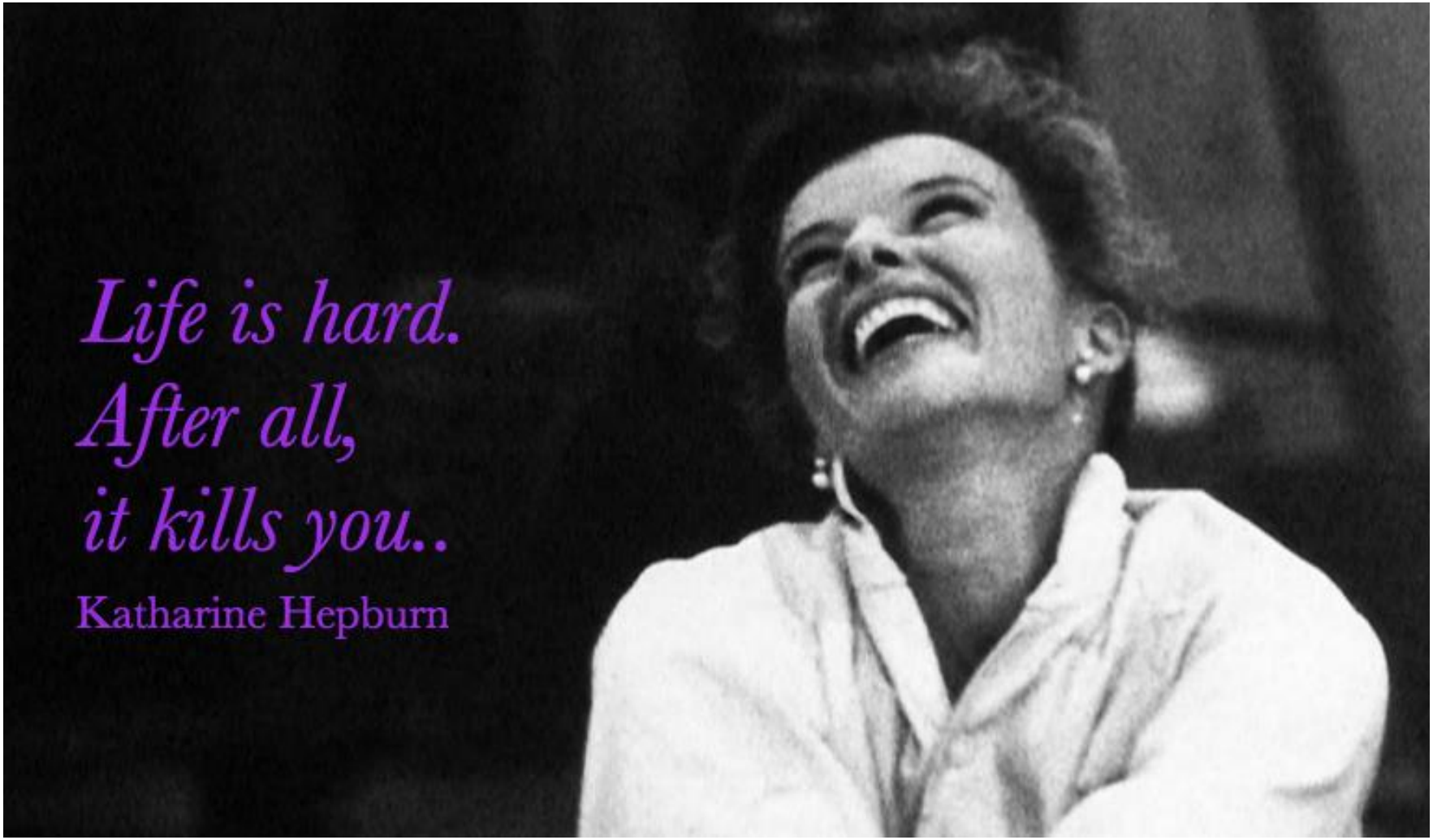
Update Diabetes - Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum

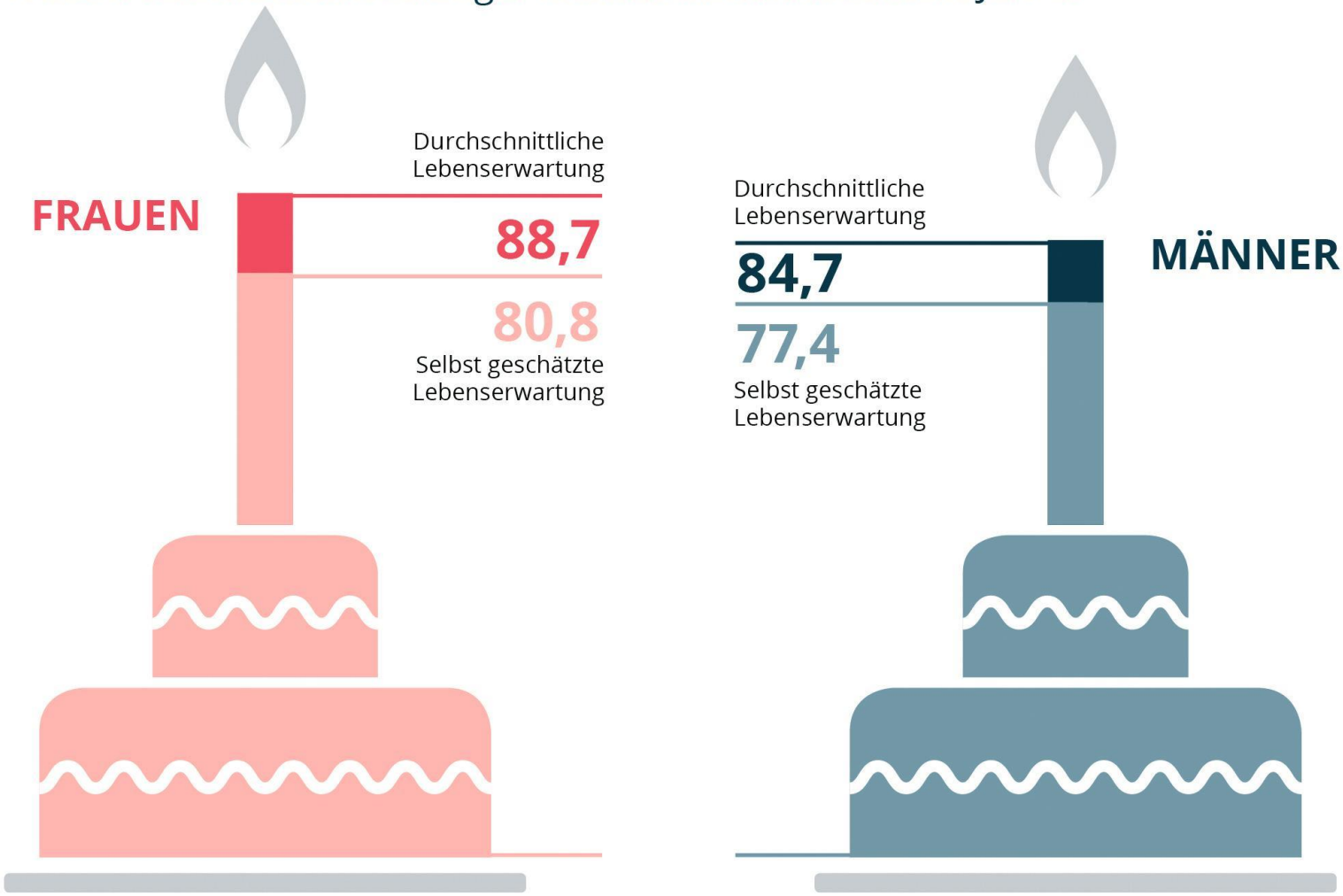
www.endo-bochum.de



Wie lange lebe ich ?

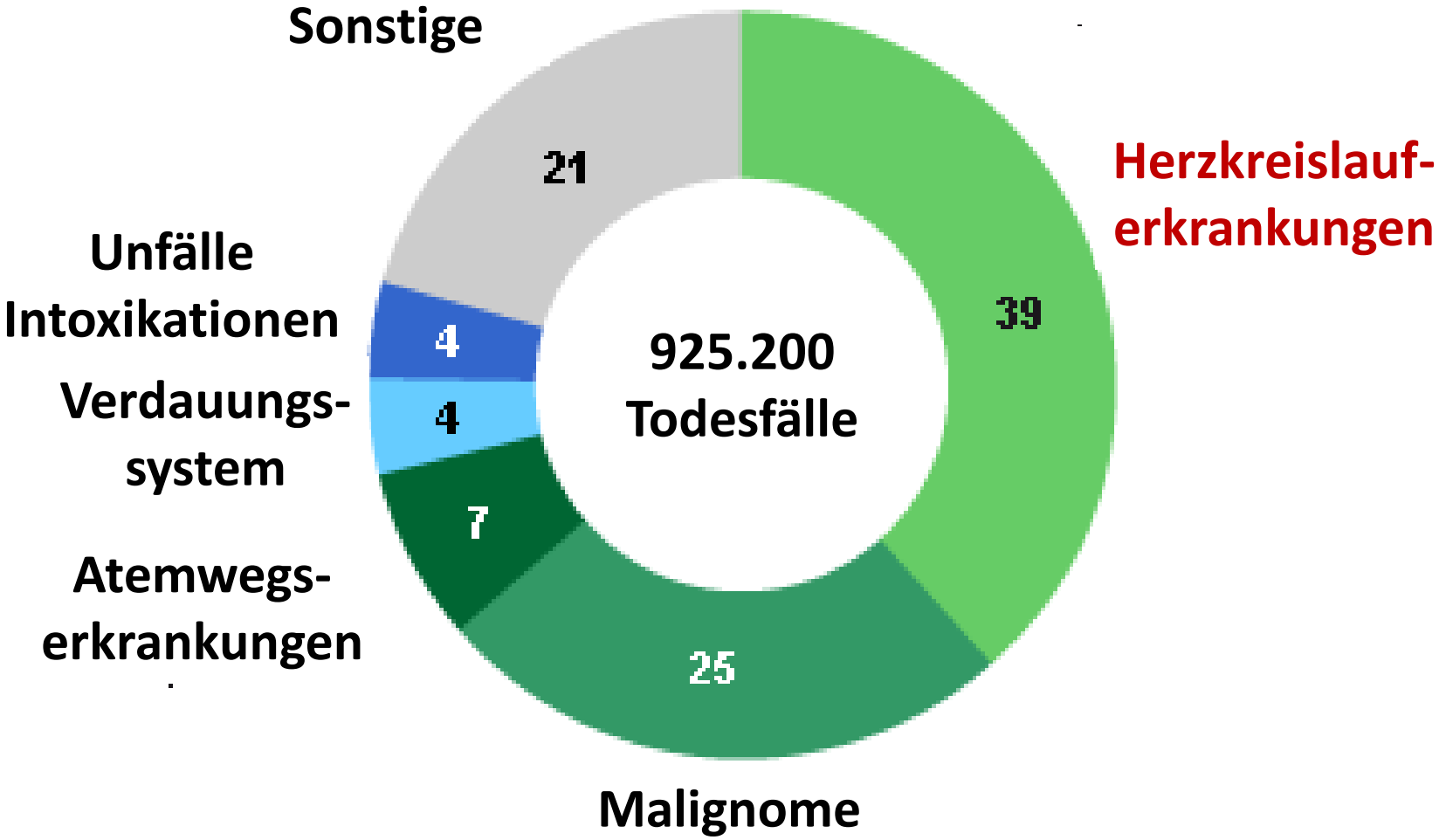
DIE DEUTSCHEN LEBEN 7 JAHRE LÄNGER, ALS SIE DENKEN.

Frauen verschätzen sich sogar um durchschnittlich acht Jahre.



Quellen: Bevölkerung nach Alter und Geburtsjahren Stand 31.12.2014 (Statistisches Bundesamt auf Grundlage des Zensus 2011), Lebenserwartung nach Generationensterbetafel des Statistischen Bundesamtes (2011), Forsa-Umfrage (2016)

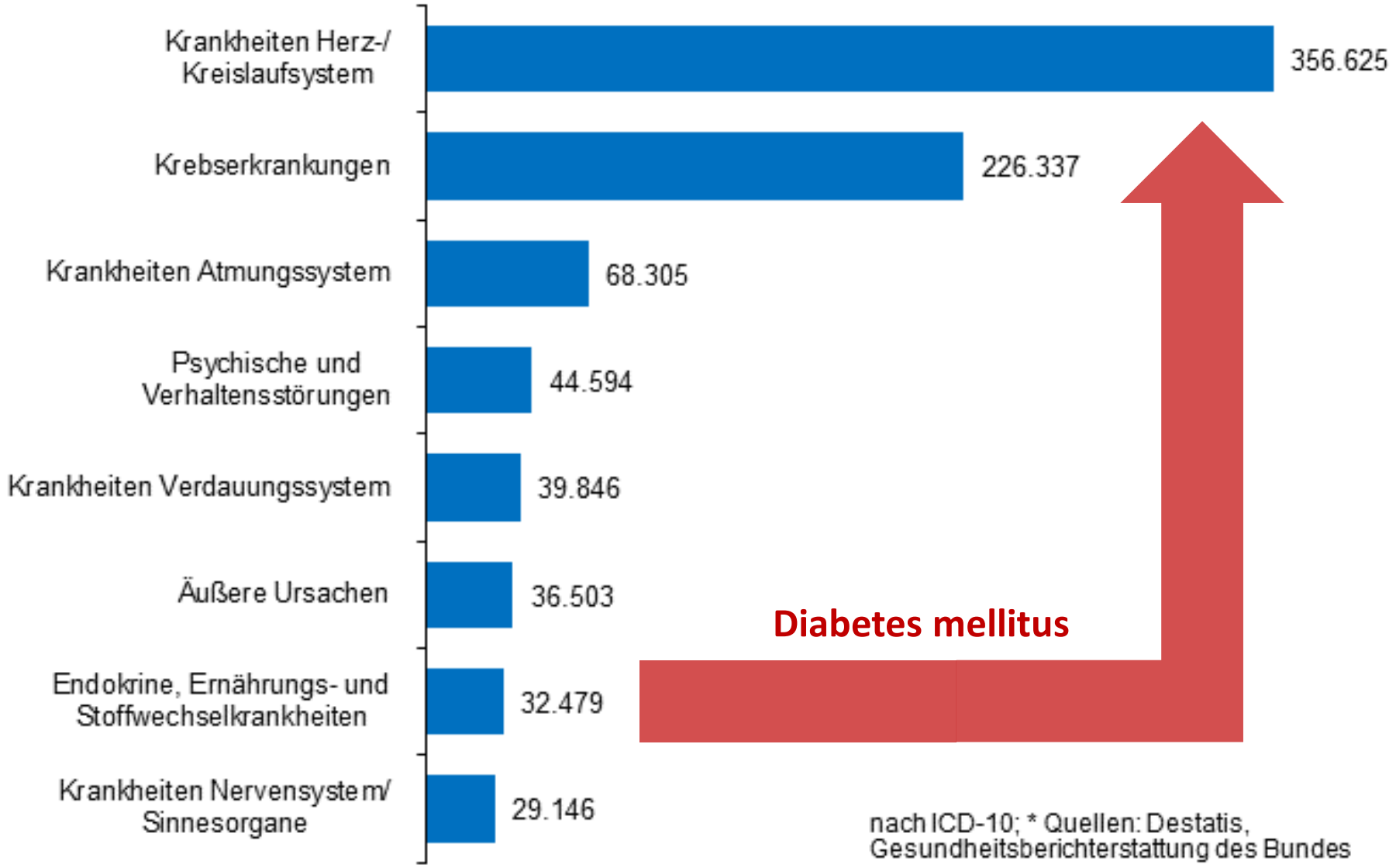
Todesursachen nach Krankheiten in %



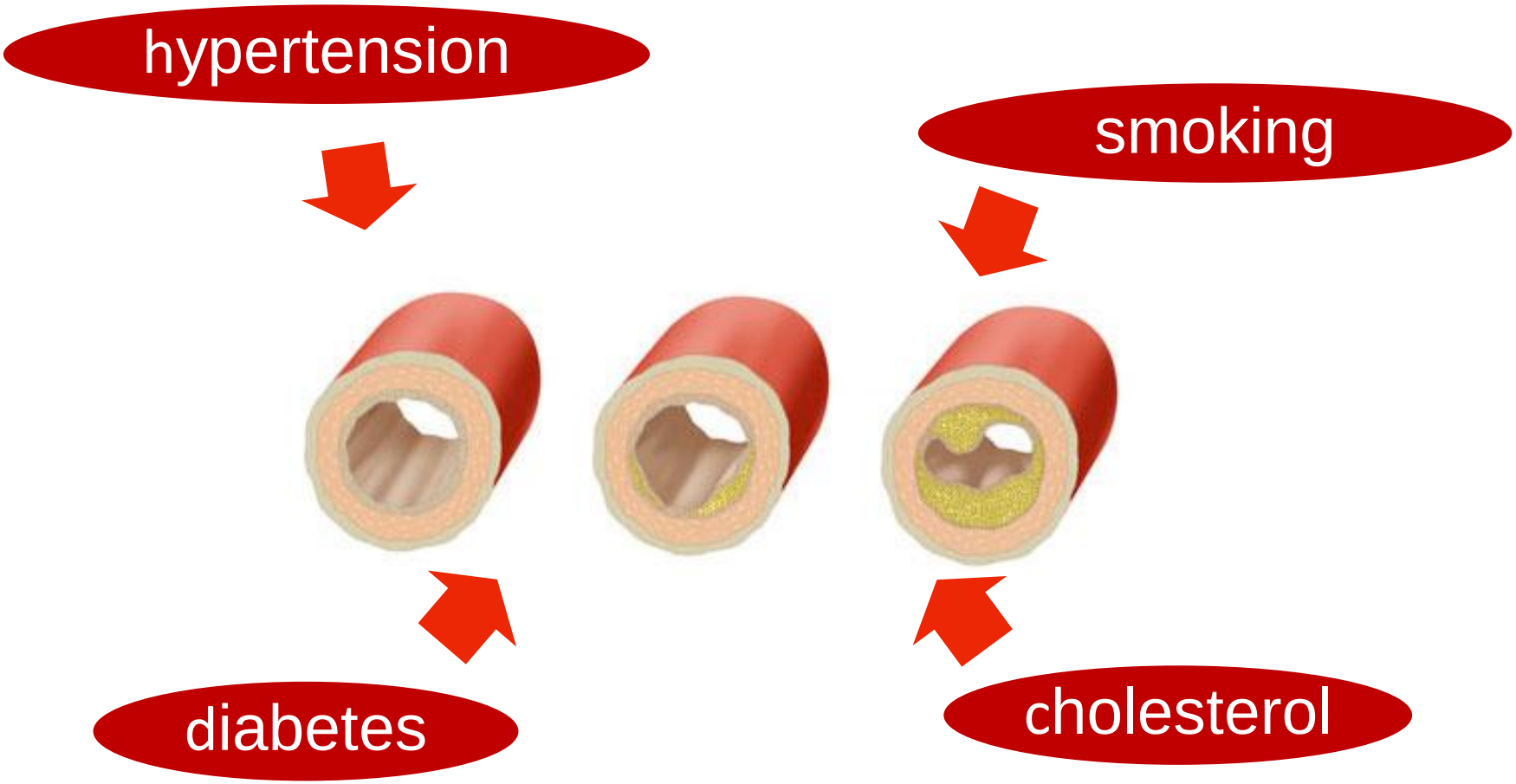
© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017

VersicherungsJournal-Grafik

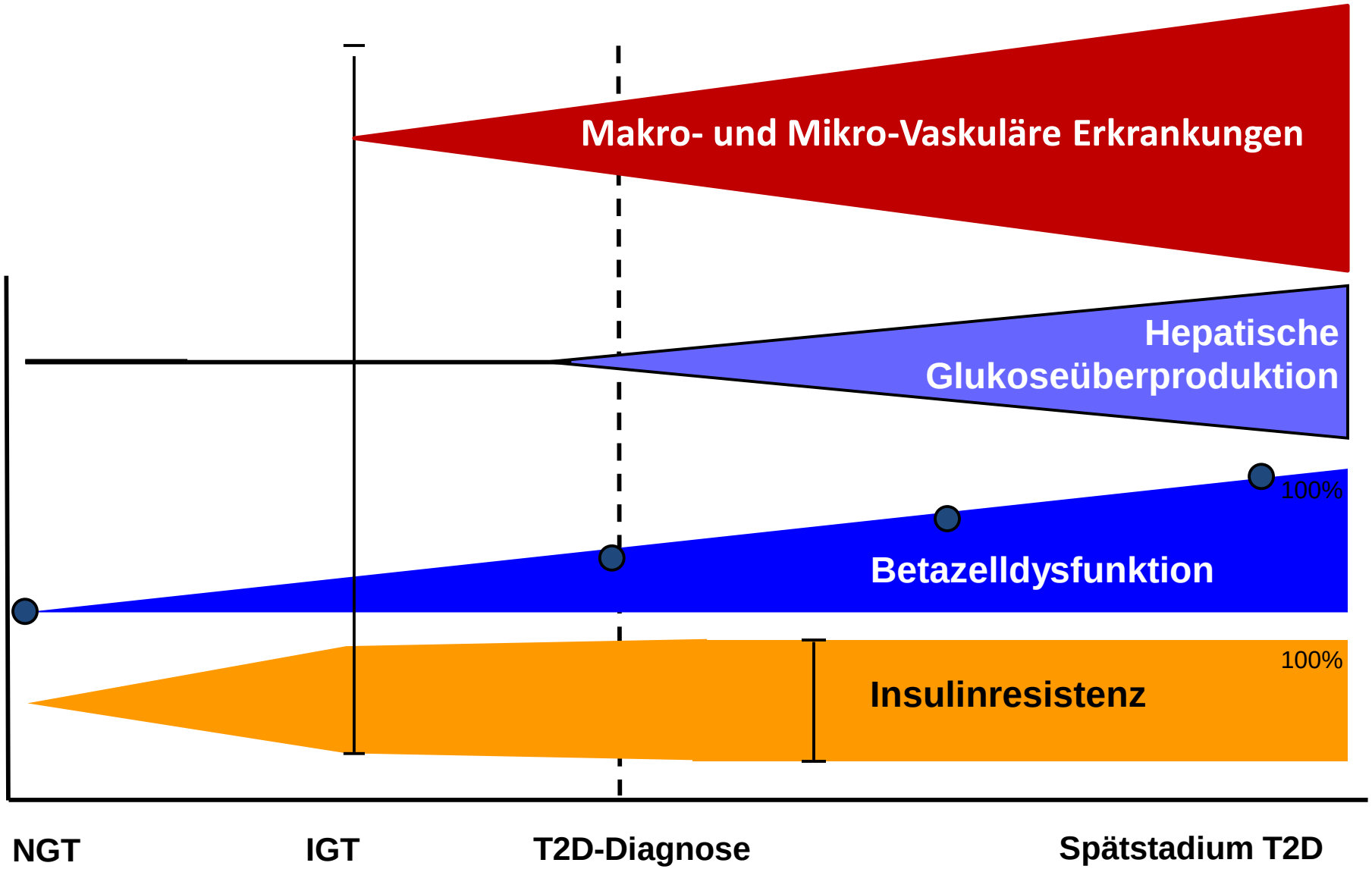
Die häufigsten Todesursachen 2015



nach ICD-10; * Quellen: Destatis, Gesundheitsberichterstattung des Bundes


hypertension
smoking
diabetes
cholesterol

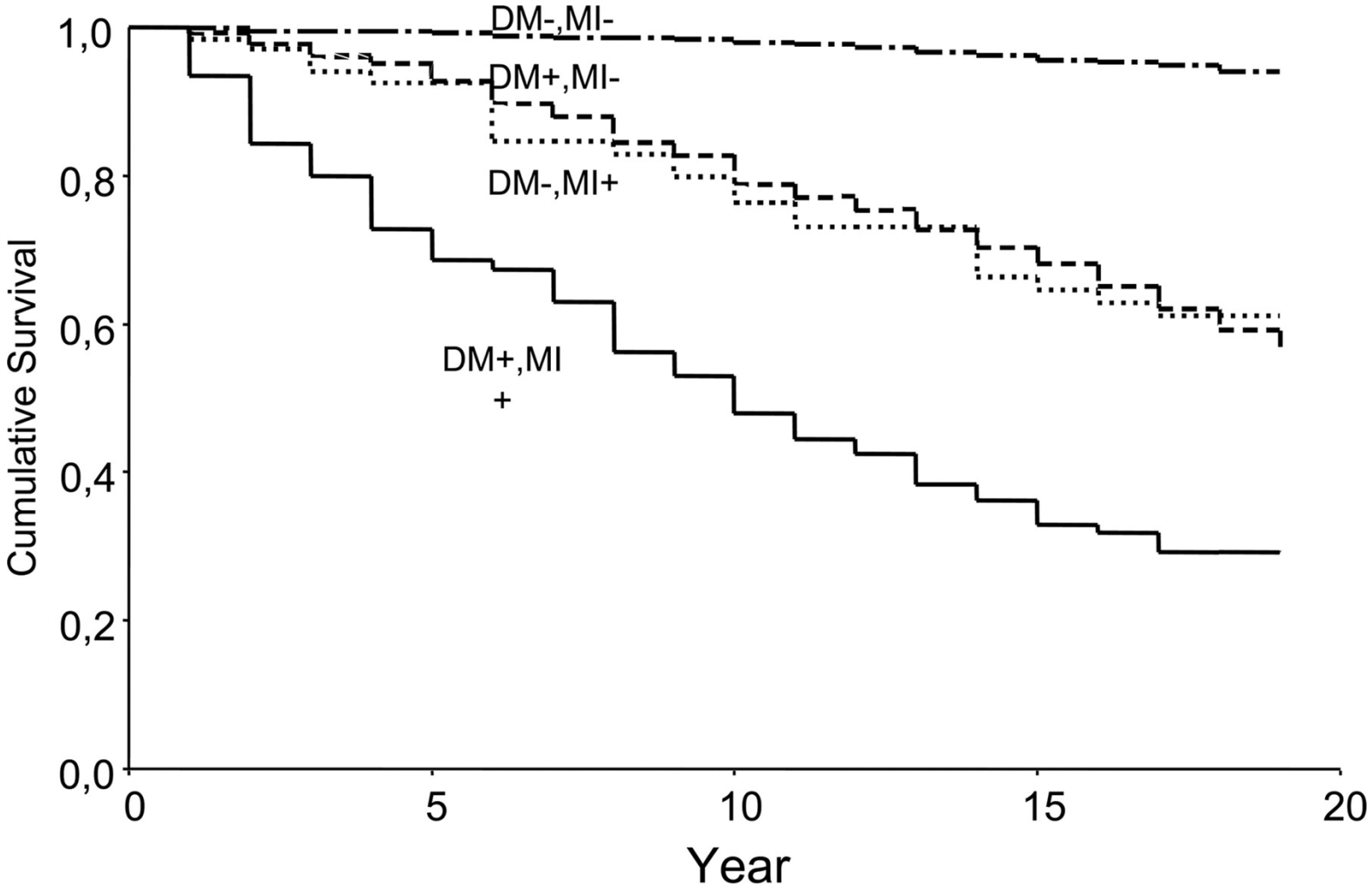
Prädiabetes = kardiovaskuläres Risiko



NGT = Normale Glukosetoleranz, IGT = Impaired glucose tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz), T2D = Typ-2-Diabetes

Bell D. *Treat Endocrinol* 2006; 5:131-137; Butler AE et al. *Diabetes* 2003;52:102-110; Del Prato S und Marchetti P. *Diabetes Tech Therp* 2004;6:719-731
Gastaldelli A et al. *Diabetologia* 2004:47:31-39; Mitrakou A et al. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29; Halter JB et al. *Am J Med* 1985;79S2B:6-12

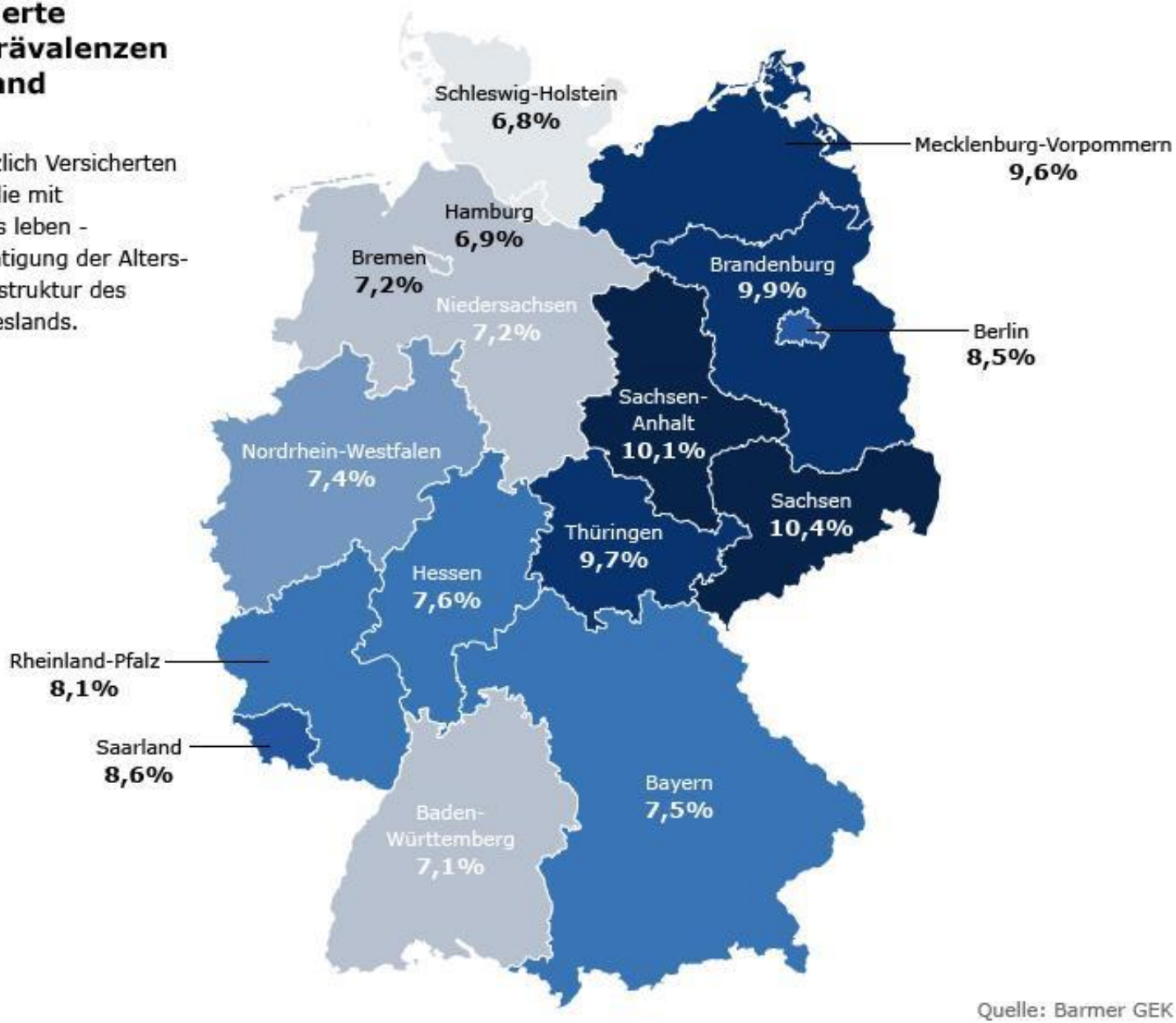
Diabetes mellitus – Myocardial Infarction



Diabetes Care 2010 Feb; 33(2): 442-449

Standardisierte Diabetes-Prävalenzen je Bundesland

Anteil der gesetzlich Versicherten je Bundesland, die mit Diabetes mellitus leben - unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsstruktur des jeweiligen Bundeslands.

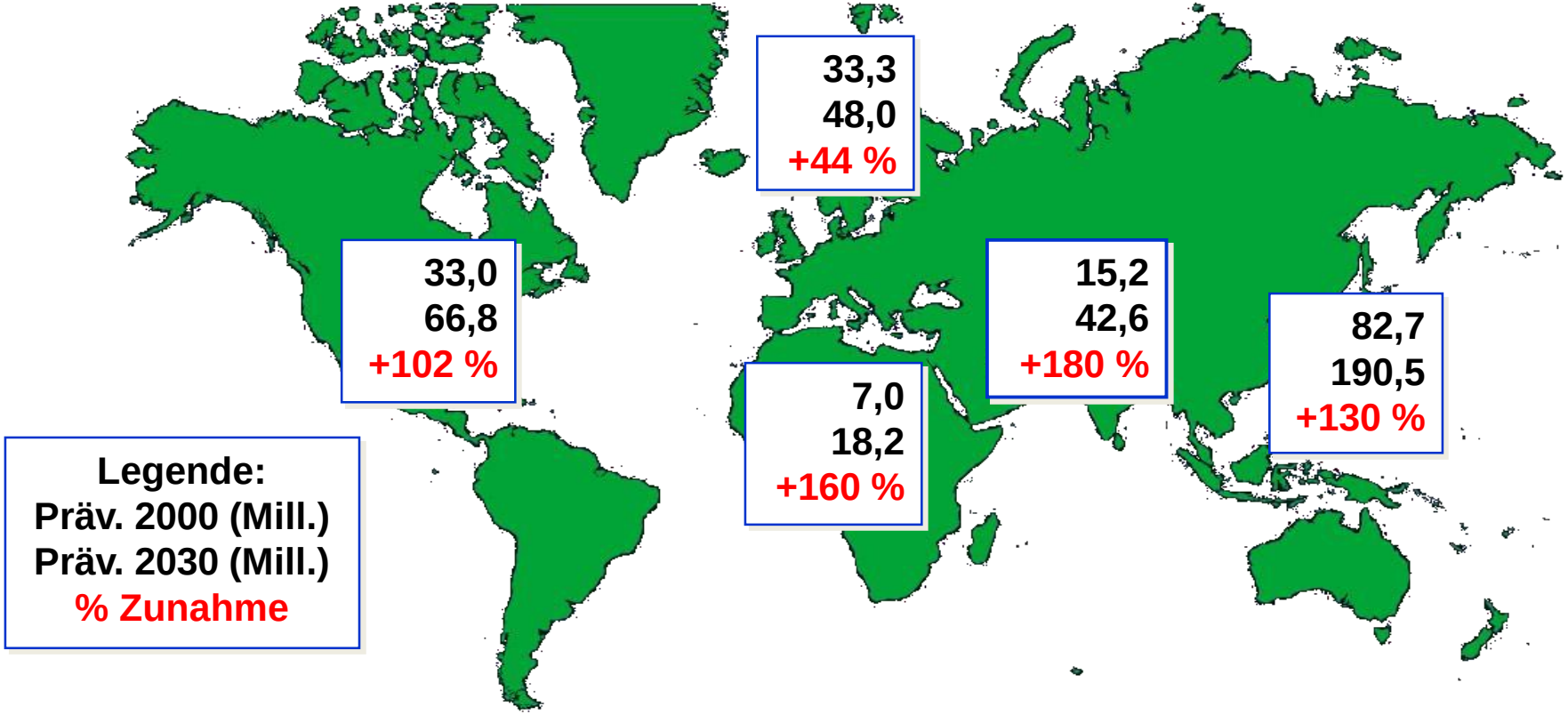


Quelle: Barmer GEK (Stand: 2012)

SPIEGEL ONLINE

Prävalenz des Diabetes 2000-2030

Geschätzte Zunahme weltweit um 157 %
(von 171 Mill. auf 366 Mill. Diabetes-Patienten)



WHO

Leitlinie der DDG 2018, in Anlehnung der ADA 2017

Typ-1

1. Typ-1-Diabetes (Beta-Zell-Destruktion, die üblicherweise zum absoluten Insulin-Mangel führt)
   A: immunologisch vermittelt
   B: idiopathisch

Typ-2

2. Typ-2-Diabetes (kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulin-Resistenz mit relativem Insulin-Mangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulin-Resistenz)

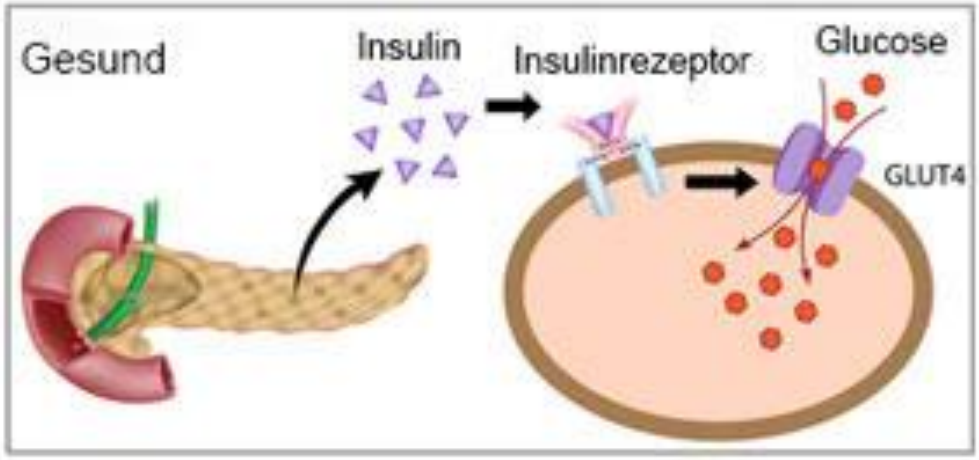
Typ-3

3. Andere spezifische Typen
   A: Genetische Defekte der Insulin-Wirkung
      – Chromosom 12, HNF-1a (frühere Bezeichnung MODY 3)
      – Chromosom 7, Glucokinase (frühere Bezeichnung MODY 2)
      – Chromosom 20, HNF-4a (frühere Bezeichnung MODY 1)
      – Mitochondriale DNA
      – Andere
   B: Genetische Defekte der Insulin-Wirkung
      – Typ-A-Insulin-Resistenz
      – Leprechaunismus
      – RABSON-MEDENHALL-Syndrom
      – Lipatrophischer Diabetes
      – Andere
   C: Krankheiten des exokrinen Pankreas
      – Pankreatitis
      – Trauma/Pankreatektomie
      – Neoplasie
      – Cystische Fibrose
      – Hämochromatose
      – Fibrosierend verkalkende Pankreatitis
      – Andere
   D: Endokrinopathien
      – Akromegalie
      – CUSHING-Syndrom
      – Glucagonom
      – Phäochromozytom
      – Hyperthyreodismus
      – Somatostatinom
      – Aldosteronom
      – Andere
      – LAWRENCE-MOON-BIEDEL-Syndrom
      – Myotone Dystrophie
      – Porphyrie
      – PRADER-WILLI-Syndrom
      – Andere
   E: Drogen- oder Chemikalien-induziert
      – Vacor
      – Pentamidin
      – Nikotinsäure
      – Glucocorticoide
      – Schilddrüsenhormone
      – Diazoxid
      – beta-adrenerge Agonisten
      – Thiazide
      – Dilantin
      – alpha-Interferon
      – Andere
   F: Infektionen
      – Congenitale Rötelninfektion
      – Zytomegalie-Virus
      – Andere
   G: Seltene Formen eines immunvermittelten Diabetes
      – „Stiff-man"-Syndrom
      – Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper
      – Andere
   H: Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind
      – DOWN-Syndrom
      – KLINEFELTER-Syndrom
      – TURNER-Syndrom
      – WOLFRAM-Syndrom
      – FRIEDREICH-Ataxie
      – Chorea HUNTINGTON

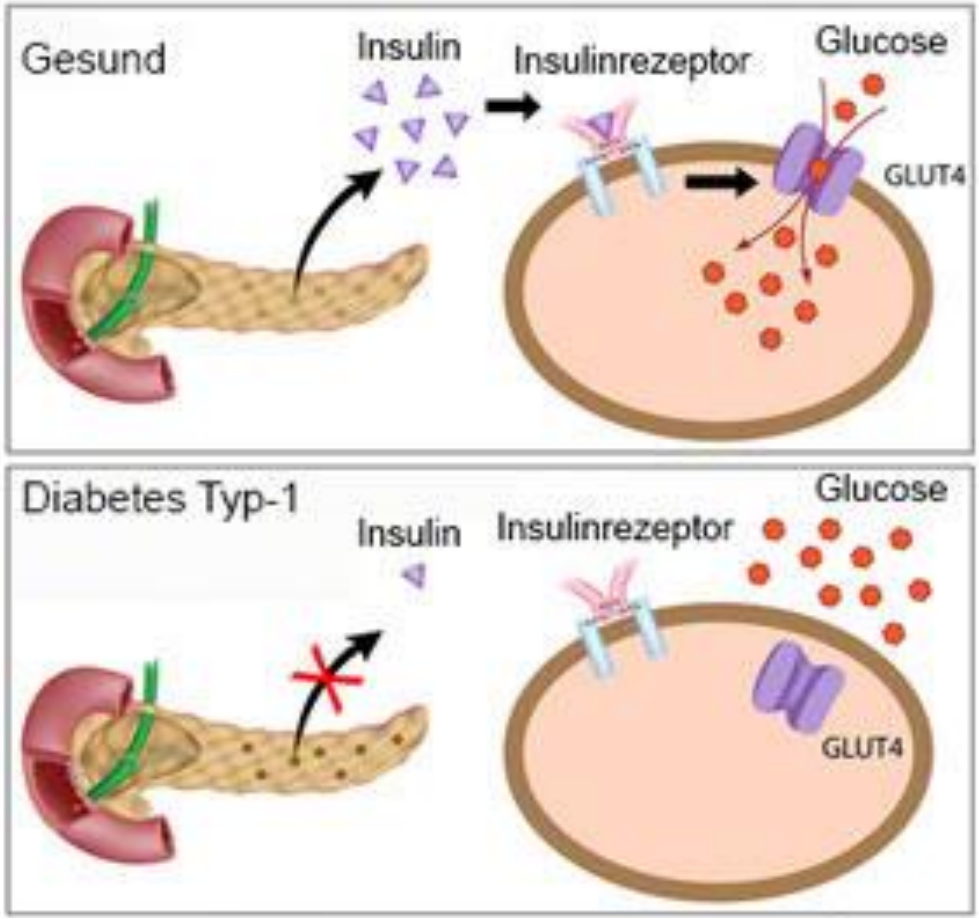
Typ-4

IV. Gestations-Diabetes (GDM)

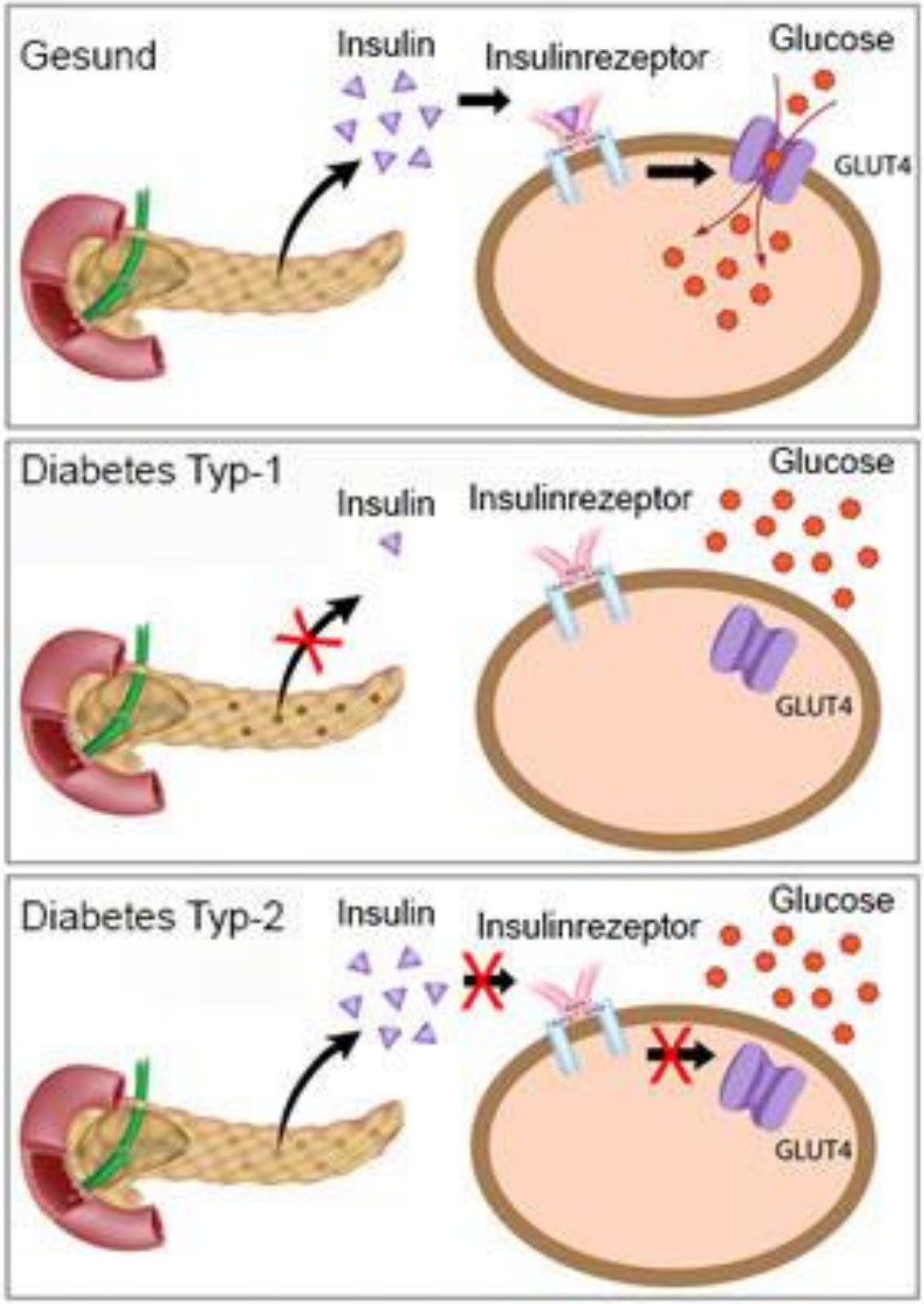
Pathogenese des Diabetes mellitus



Pathogenese des Diabetes mellitus



Pathogenese des Diabetes mellitus



S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage, DDG 2018

Mindestens zwei Antikörper positiv (USA: zwei, DDG: ein oder mehrere)

(1) Inselzellantikörper (ICA) (**60-90%**)

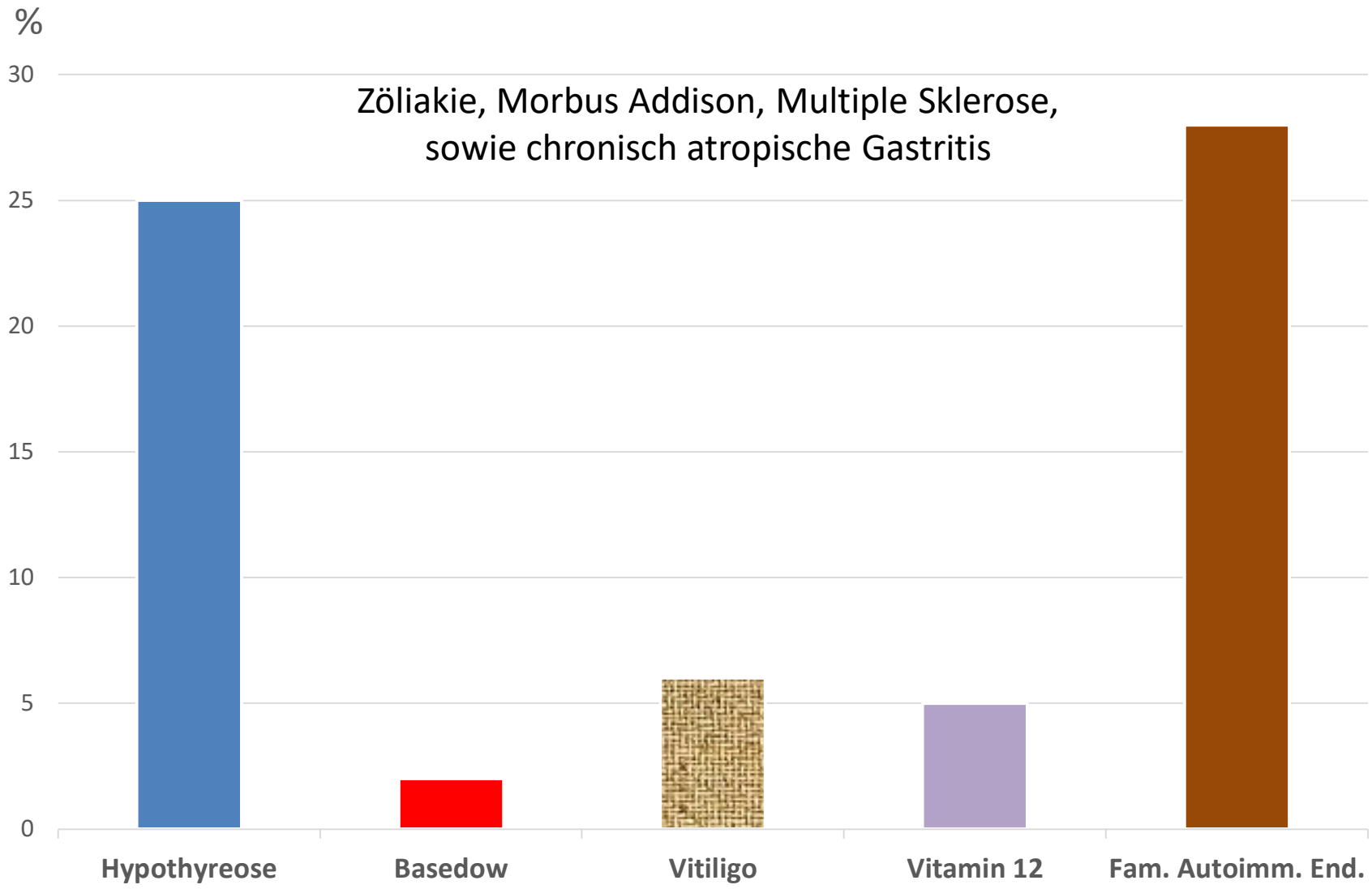
(2) Insulinautoantikörper (IAA) (im Kindes-und Adolsezentenalter, nicht bei Erwachsenen (**0-17 Jahre 90% und >17 Jahre 20%)**

(3) AK gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A) (**60-80%**)

(4) Ak gegen Tyrosinphosphatase (IA-2ª) und IA-2ß (**60-80%**)

(5) Ak gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8). (**60-80%**)

Typ-1-Diabetes mellitus und Autoimmunopathien

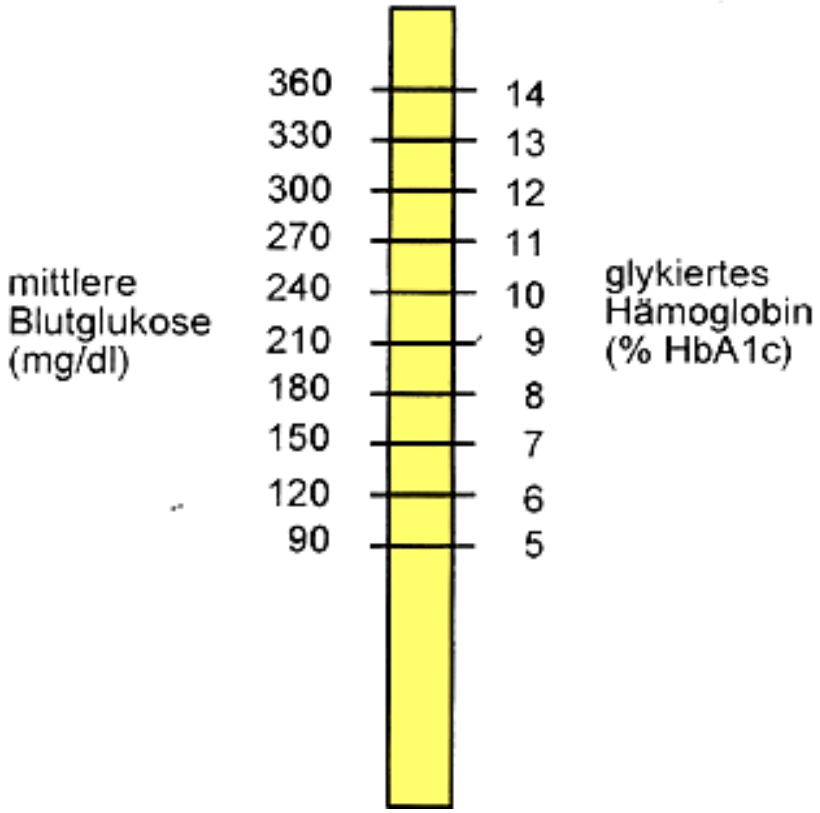


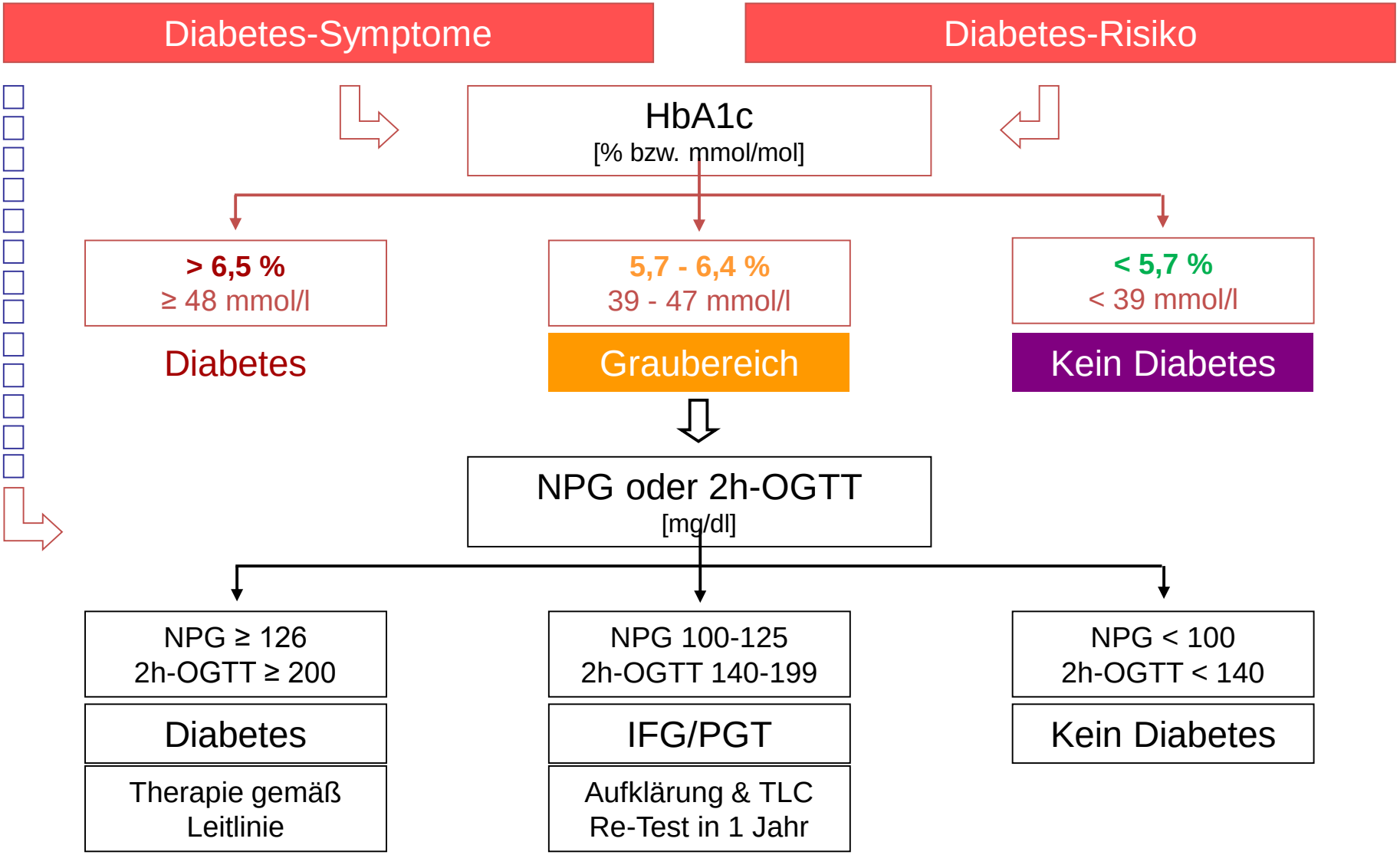
Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Feb, Vol-8(2):70-72

Glucose

1 mmol/Glucose	**=**	**18 mg/dl**
	=	**0.18 g/l**
	=	**180 mg/l**

Zusammenhang zwischen HbA1c und mittlerem Blutzuckerspiegel





Adaptiert nach Stellungnahme DDG bzgl. HbA1c als Biomarker zur Diabetesdiagnose

oGTT (oraler Glukosetoleranztest)

V.a. Diabetes mellitus

75g 0 und 120 min

O min		120 min
>126 mg/dl (7)		>200 mg/dl (11.1)

(mmol/l)

Gestationsdiabetes

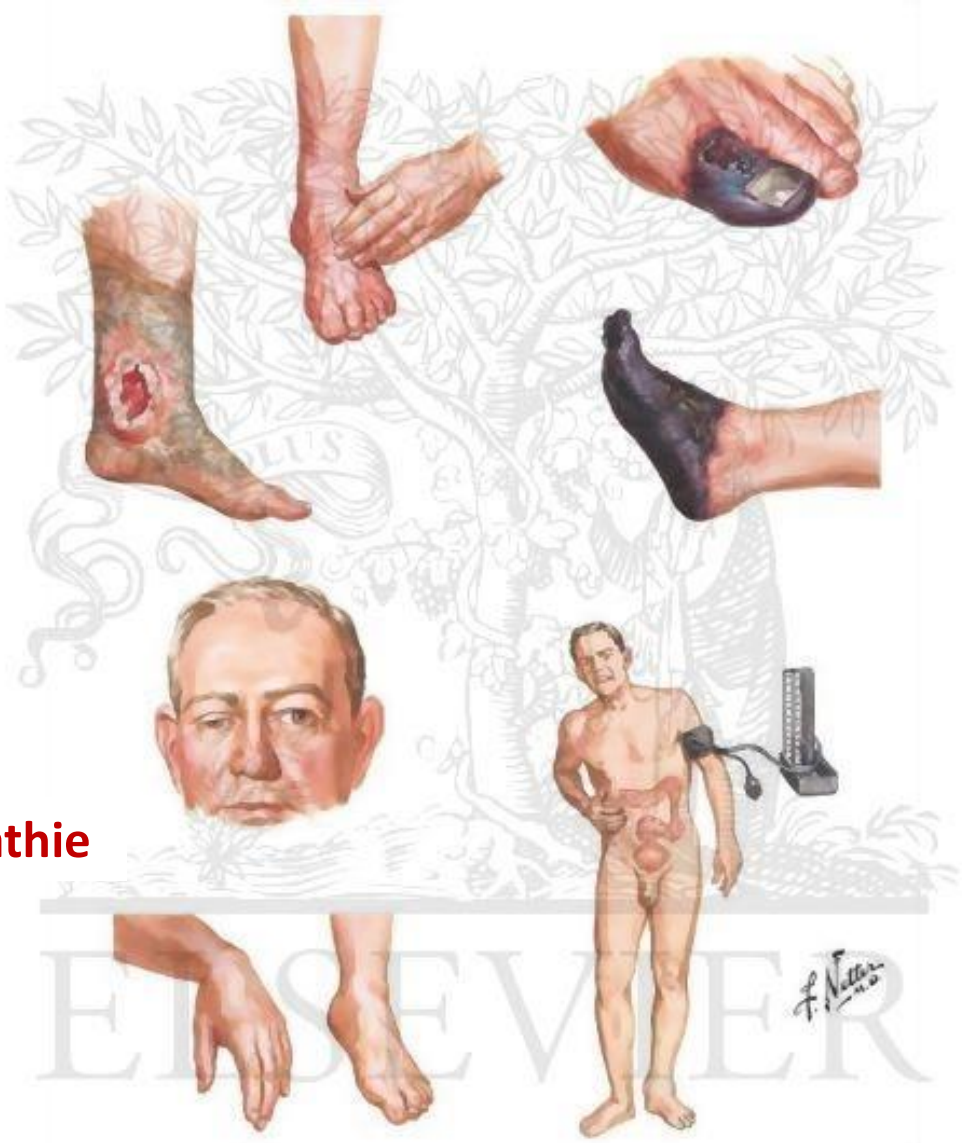
50g: 0 und 60min

75g: 0 und 120 min

0 min	60 min	120 min
	>135 mg/dl (7.5)	
>92 mg/dl (5.1)	>180 mg/dl (10)	>153 mg/dl (8.5)

24.-28. SSW

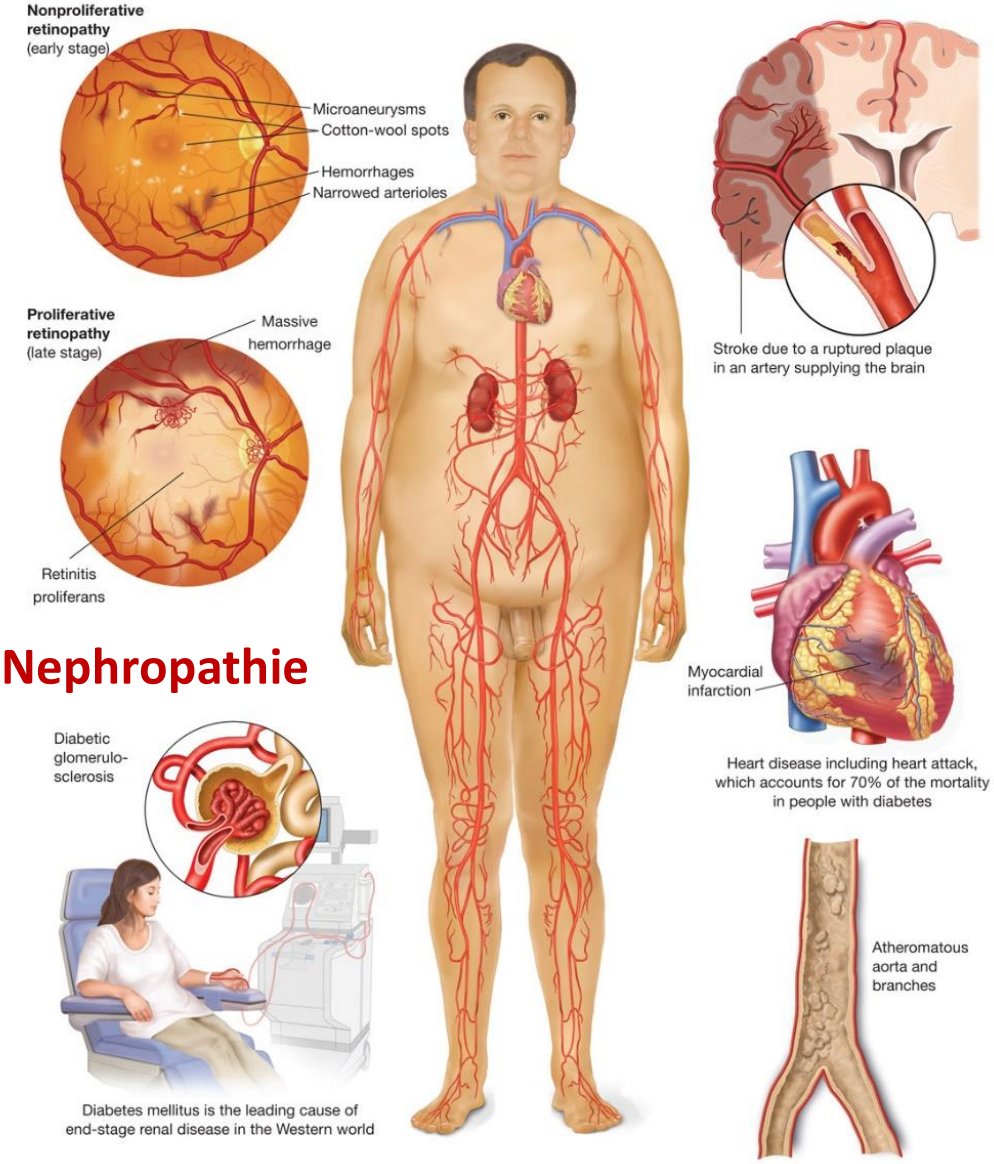
Komplikationen des Diabetes mellitus



Diabetische Neuropathie

Diabetische Retinopathie

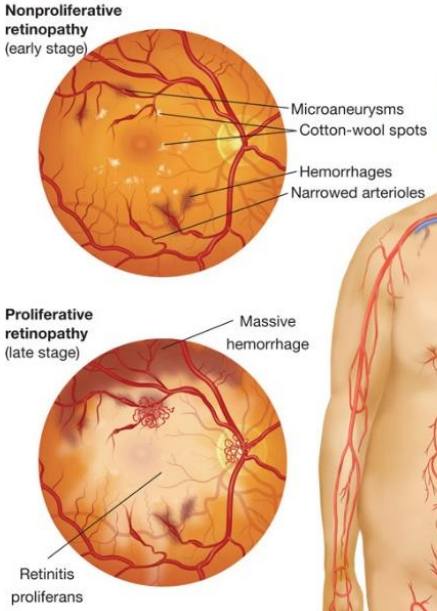
Kardio-Vaskuläre Erkrankungen



Diabetische Nephropathie

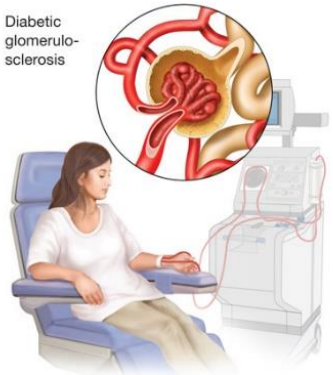
Diabetische Retinopathie

1 x Jahr
Konsil/Augenarzt

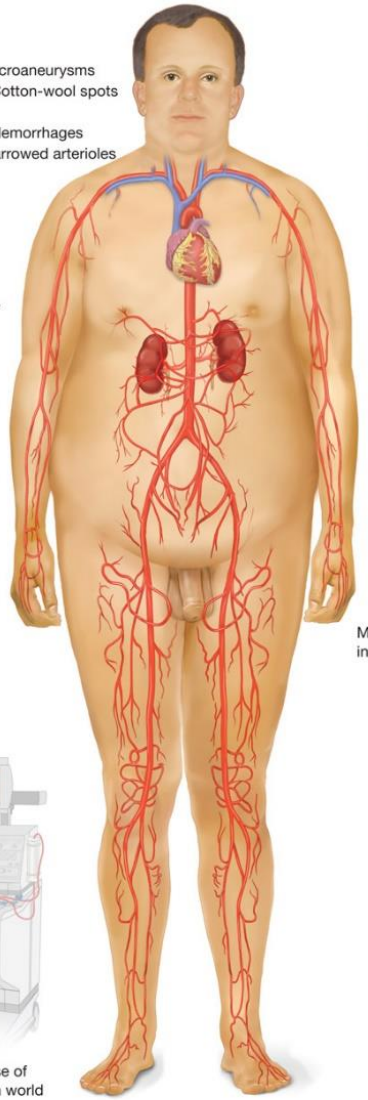


Diabetische Nephropathie

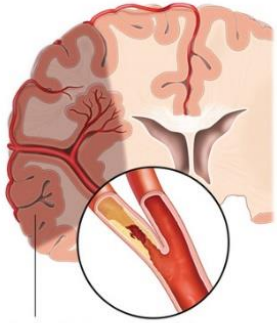
Serum-Kreatinin
Harnstoff
Harnsäure
Albumin im Urin



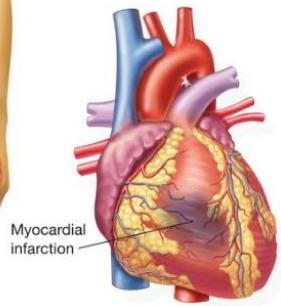
Diabetes mellitus is the leading cause of end-stage renal disease in the Western world



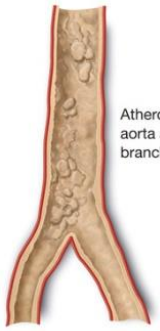
Kardio-Vaskuläre Erkrankungen



Stroke due to a ruptured plaque in an artery supplying the brain



Heart disease including heart attack, which accounts for 70% of the mortality in people with diabetes



B-EKG
NT-Pro-BNP
(Echo)
Blutdruck
LDL
HDL
Lp(a)
Apo-B

Gesundheits-Paß

Jahr:

Datum (Tag/Monat)

Vereinbarte Ziele für dieses Quartal

Jahresziele

kg

/ mmHg

bis

/ %

pro Quartal

pro Tag/Wo

Körpergewicht

Blutdruck

Blutzucker

HbA1c

Schwere Hypoglykämien

Häufigkeit Selbstkontrolle

Mikroalbuminurie

Beine (Inspektion, Puls)

(je nach Befund auch häufiger oder seltener)

Einmal im Jahr

<

> /<

<

Cholesterin

HDL / LDL

Kreatinin

Augenbefund

Stimmgabel

Außerdem

Wohlbefinden

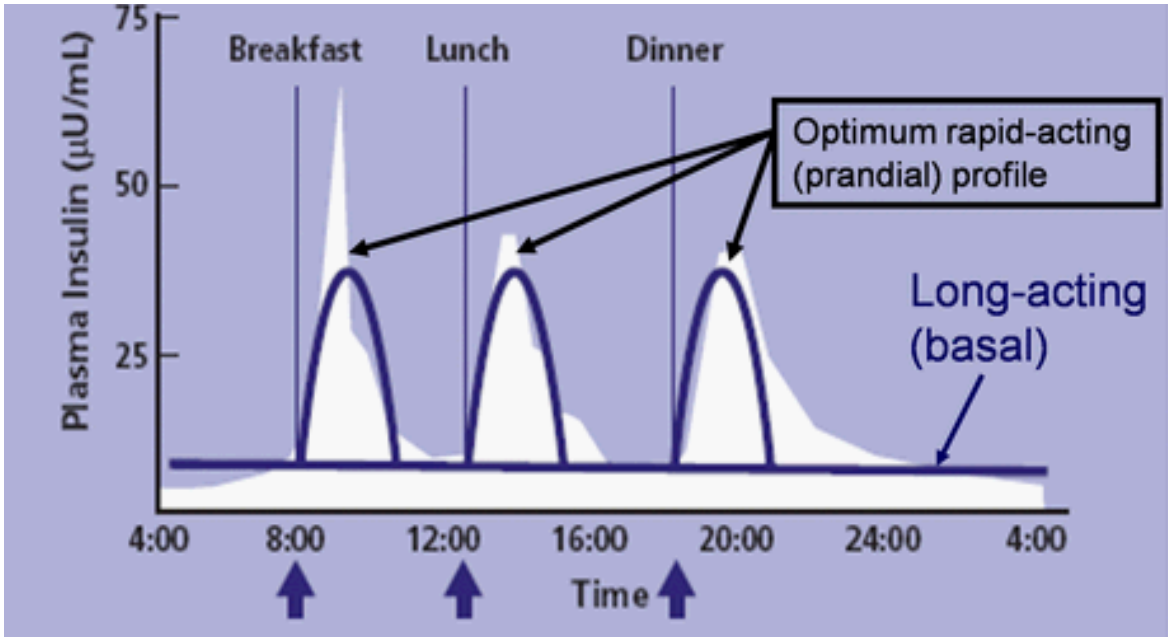
Nicht-Rauchen

Psych./Autog. Trainingsth.

Techn. Untersuch. lt. EKG

*

Therapie des Typ-1 Diabetes mellitus
- Intensivierte Insulintherapie (ICT) -



0,8 IE x kg / KG
Bsp.: 80 kg – 64 IE

50% Schnell-wirksam: 8 – 8 – 8 - 8 (32 IE)
50% Basales Insulin: 16 – 0 - 0 – 16 (32IE)

KE-Berechnung: Bsp.: 2 IE / KE

Zielzucker: Bsp.: 120mg/dl
Korrekturfaktor: Bsp. 30mg/dl + 1 IE

Insulin-Therapie

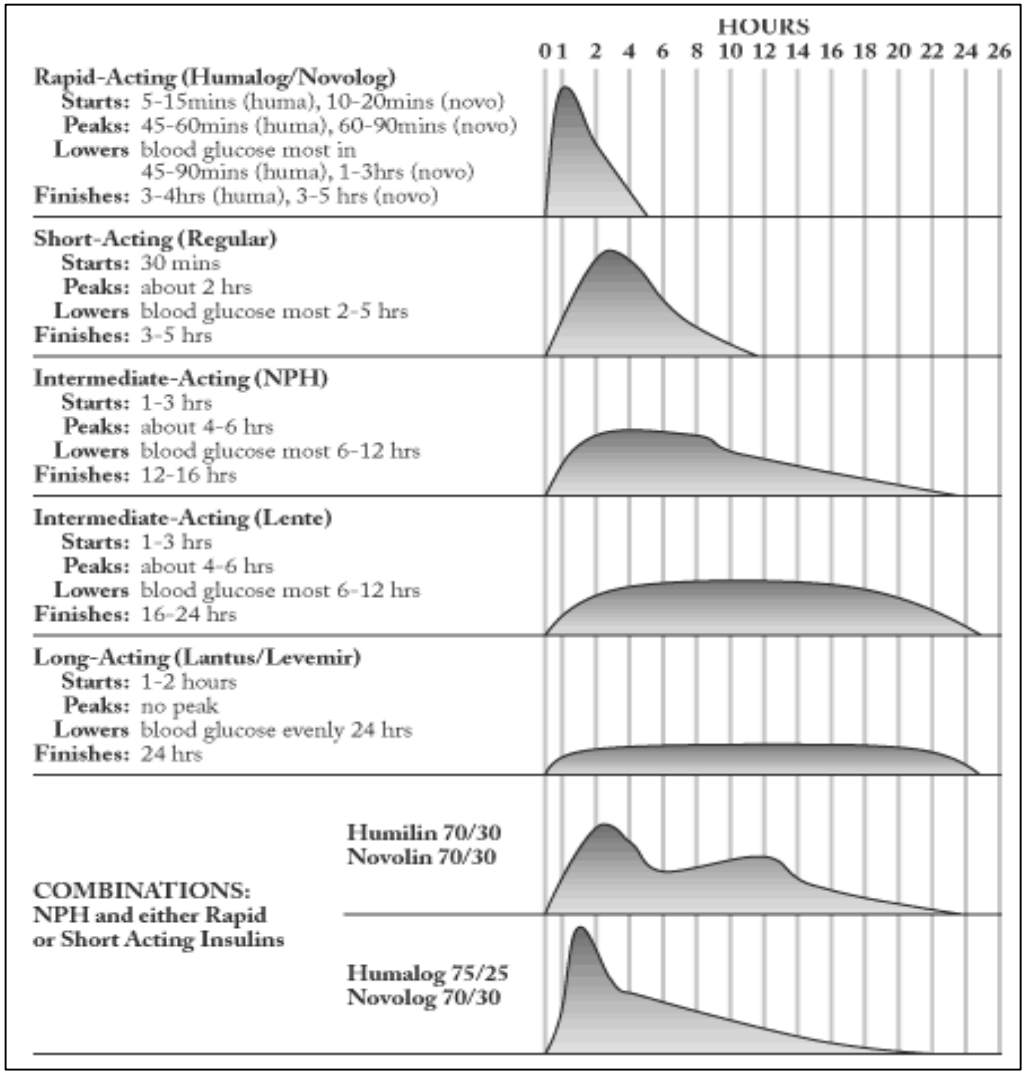
Humalog
NovoRapid
Apidra

Actrapid
Huminsulin
Berlinsulin

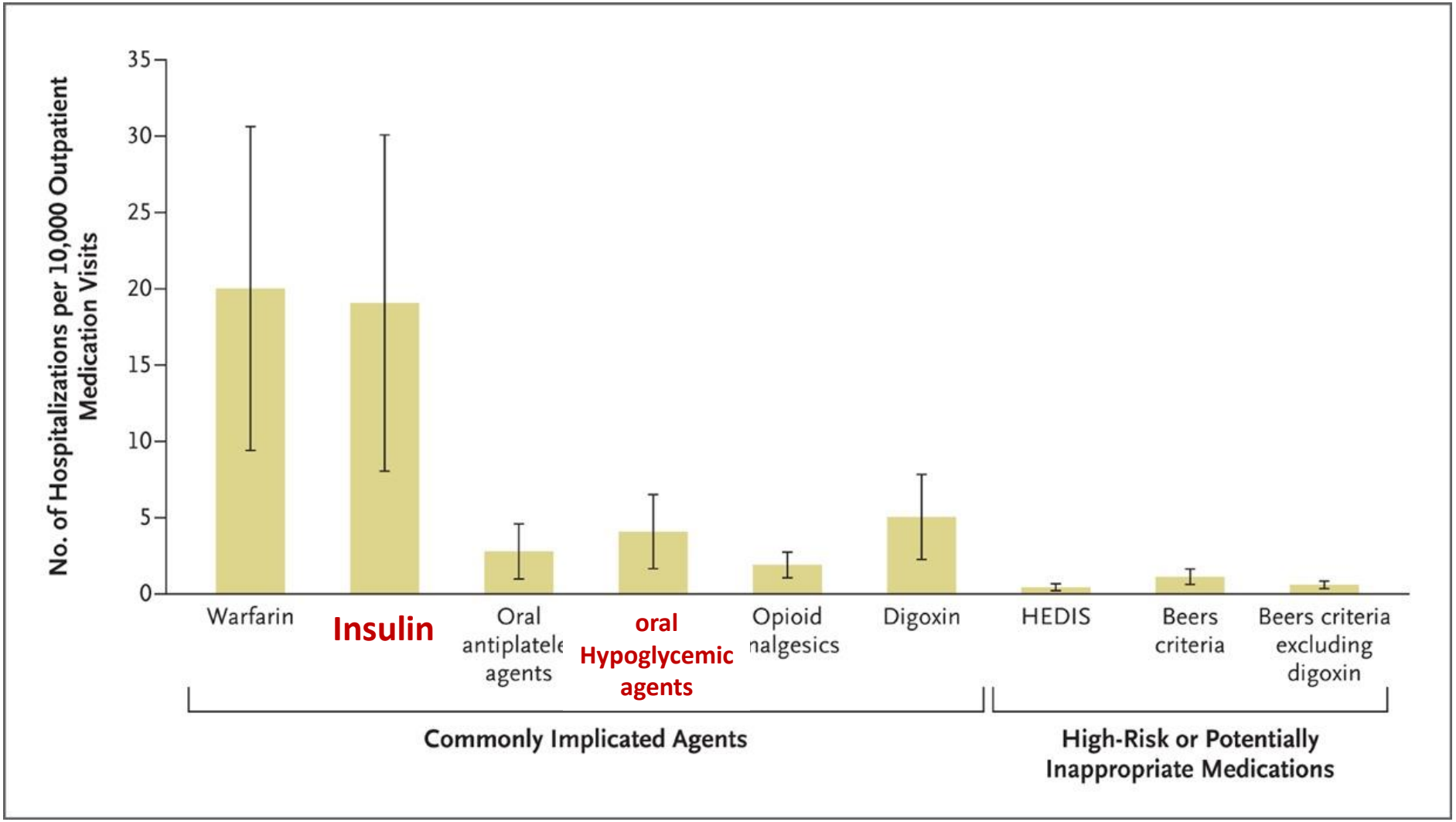
Protaphane
Huminsulin basal

Levemir
Lantus
Tresiba

Actraphane
30/70



Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans



N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):2002-12

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA_{1c}-Ziel 6,5 - 7,5 %#

3-6 Mo.

Diagnose Typ-2-Diabetes

Erste Stufe: Basistherapie

Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

Zweite Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- **Humaninsulin‡**
- **Glibenclamid (Sulfonylharnstoff)‡**
- DPP-4-Hemmer*
- Glukosidasehemmer*
- Weitere Sulfonylharnstoffe/ Glinid*

1. Wahl: Metformin

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- DPP4-Hemmer
- Insulin
- SGLT2-Hemmer
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Metformin plus…

- Insulin oder
- Glibenclamid oder
- DPP-4-Hemmer

- DPP-4-Hemmer*
- GLP1-Rezeptoragonist*
- Glukosidasehemmer*
- Insulin*
- SGLT2-Hemmer*
- Sulfonylharnstoff/Glinid*
- Pioglitazon*

Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Therapie nach:

DEGAM/AkdÄ

DDG/DGIM

#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1C}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.
Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA_{1c}-Ziel
6,5 - 7,5 %#

3-6 Mo.

Metformin

(+)
(GLP-Analogon)

(+)
(SGLT-2-Hemmer)

Therapie nach:

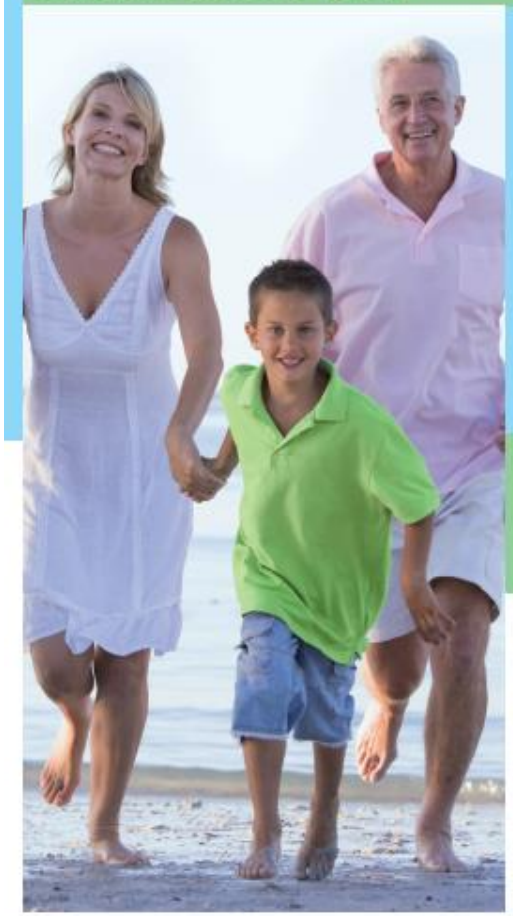
DEGAM/AkdÄ

DDG/DGIM

#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1C}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.
Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie

Diabetologie und Stoffwechsel

Dezember 2014 · Seite S95–S228 · 9. Jahrgang www.thieme-connect.de/ejournals S2 · 2014



Supplement

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Hrsg.:
M. Kellerer, E. Siegel, im Auftrag der DDG

Die Praxisempfehlungen der DDG
Aktualisierte Version 2014

Offizielles Organ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

This journal is listed in Science Citation Index, EMBASE and SCOPUS

Thieme

Diabetes mellitus im Alter

Autoren A. Zeyfang[1], A. Bahrmann[2], J. Wernecke[3]

Institute
[1] AGAPLESION Bethesda Krankenhaus Stuttgart
[2] Medizinische Klinik 2, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
[3] AGAPLESION Diakonieklinikum Hamburg

Epidemiologie

- Im Jahr 2013 geht die DDG unter Einbeziehung einer hohen Dunkelziffer von knapp 10 Mio. Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland aus, davon mehr als die Hälfte alter als 65 Jahre.

- Die Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland liegt bei über 20 % in der Altersgruppe der 75- bis 80-Jährigen.

Tab. 1 Definitionen des geriatrischen Patienten.

geriatrische Patienten sind definiert durch:
– geriatrietypische Multimorbidität[1]
– höheres Lebensalter (70 Jahre oder älter)
oder durch:
– Alter ≥ 80 Jahre
– die alterstypisch erhöhte Vulnerabilität („Frailty“, Gefahr des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen, Gefahr der Chronifizierung sowie des erhöhten Risikos von Verlust der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus)

[1] Die geriatrietypische Multimorbidität beinhaltet auch funktionelle Störungen, wie z. B. Sturzgefahr, und ist vor dem kalendarischen Alter zu sehen.

Zeyfang A et al. Diabetes mellitus im… Diabetologie 2014; 9: S189–S195

Therapieziele

Die Zielwerte für den Blutglukosewert bzw. den HbA1c-Wert sollten zusammen mit dem Patienten definiert werden und richten sich individuell nach dem Wohlbefinden, dem Alter, dem Funktionsstatus und den primären Therapiezielen des Patienten.

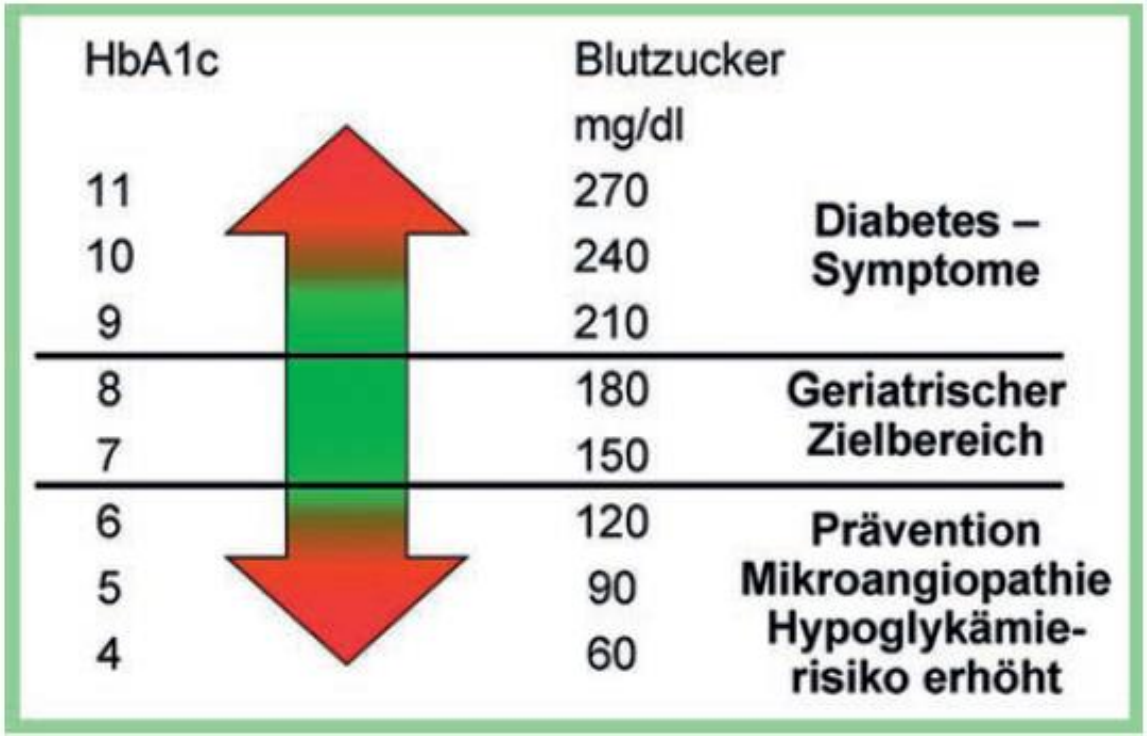


Abb. 1 Therapieziele des Diabetes mellitus im höheren Lebensalter.

Zeyfang A et al. Diabetes mellitus im… Diabetologie 2014; 9: S189–S195

Medikamentöse Therapie

!

Berücksichtigung der **altersspezifischen Pharmakokinetik** und der klinisch relevanten Medikamenteninteraktionen. Jede Medikamentenänderung sollte in kleinen Schritten erfolgen „start low – go slow“. Im Alter nimmt sowohl der **renale** als auch der **hepatische** Metabolismus ab.

Die Handhabung von Medikamenten (Insulinpen, Tablettenblister) ist im Alter erschwert. Daher sollte in Abhängigkeit von den individuellen funktionellen Möglichkeiten eine einfache Medikamentenhandhabung sichergestellt werden.

Zeyfang A et al. Diabetes mellitus im… Diabetologie 2014; 9: S189–S195

Diabetes mellitus im Alter
- häufig eine multimorbider Patient -

CHA_2DS_2-VASc-Score (Weiterentwicklung des $CHADS_2$-Scores)		
	bei Vorliegen von ...	... ergibt sich
C (*congestive heart failure*)	Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1 Punkt
H (*hypertension*)	arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt
A_2 (*age*)	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
D (*diabetes*)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S_2 (*stroke*)	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thrombembolie	2 Punkte
V (*vascular disease*)	vaskuläre Vorerkrankungen (Z. n. Myokardinfarkt, pAVK, atherosklerotische Plaques)	1 Punkt
A (*age*)	Alter 65 – 74	1 Punkt
S (*sex*)	weibliches Geschlecht	1 Punkt

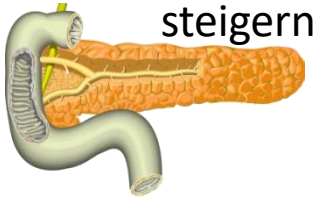
[1] CHA_2DS_2-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern bei ≥ 2 Punkten Antikoagulation empfehlen.

Risiko: gering 0-1 Pkt. mittel 2 Pkt. hoch 3-6 Pkt

Antidiabetika und ihre Wirkungsweise

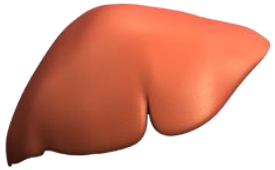
Pankreatische β-Zellen

steigern Insulinsekretion



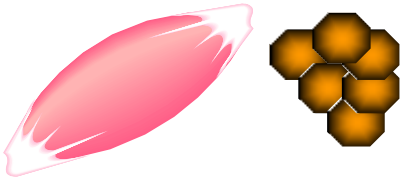
Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid, Glicazid, Glibornurid)
Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)

Verringerte Glukoseproduktion



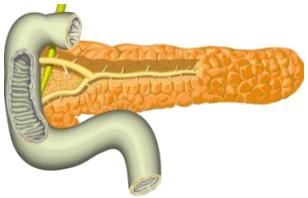
Biguanide (z.B. **Metformin**)
Glitazone (z.B. Pioglitazon)

Muskel- und Fettgewebe
Erhöhte Glukoseaufnahme



Glitazone (z.B. Pioglitazon)
Biguanide (z.B. Metformin)

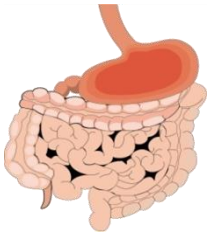
Therapieansätze



GLP-1 (**Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid**)

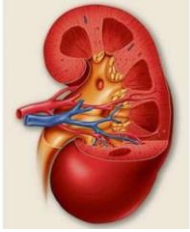
DPP-IV-Inhibitoren
(**Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin**)

verzögert intestinale
Kohlehydratresorption



α-Glukosidasehemmer
(z.B. Acarbose)

vermehrte Glukoseausscheidung

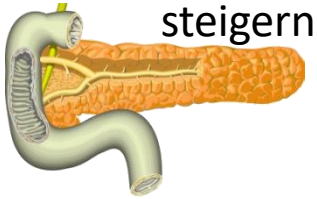


SGLT-2-Hemmer
(z.B.
Dapagliflozin,
Empagliflozin)

Antidiabetika und ihre Wirkungsweise

Pankreatische β-Zellen

steigern Insulinsekretion



Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid, Glicazid, Glibornurid)

Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)

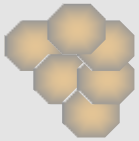
Verringerte Glukoseproduktion

Biguanide (z.B. Metformin)

Glitazone (z.B. Pioglitazon)

Muskel- und Fettgewebe

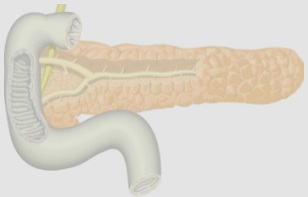
Erhöhte Glukoseaufnahme



Therapieansätze

Glitazone (z.B. Pioglitazon)

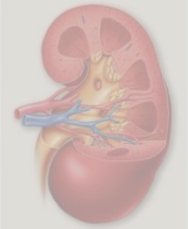
Biguanide (z.B. Metformin)



GLP-1 (Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid)

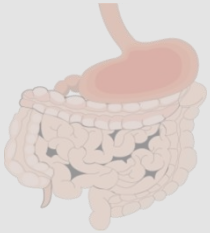
DPP-IV-Inhibitoren
(Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin)

vermehrte Glukoseausscheidung

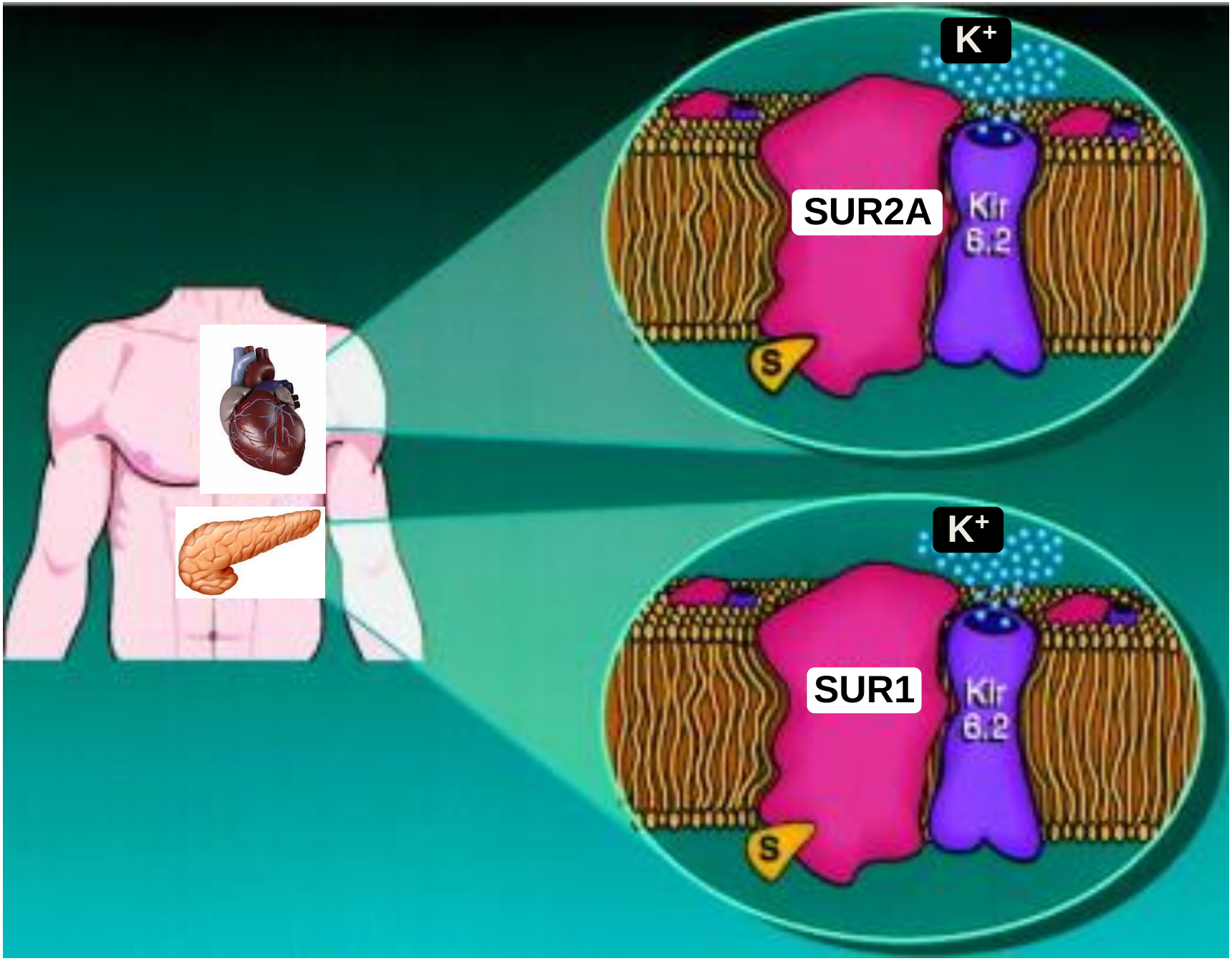


SGLT-2-Hemmer
(z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin)

verzögert intestinale Kohlehydratresorption



α-Glukosidasehemmer
(z.B. Acarbose)


K+
SUR2A
Kir
6.2
S
K+
SUR1
Kir
6.2
S

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA_{1c}-Ziel 6,5 - 7,5 %#

Diagnose Typ-2-Diabetes

Erste Stufe: Basistherapie

Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

Zweite Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

3-6 Mo.

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- **Humaninsulin‡**
- **Glibenclamid (Sulfonylharnstoff)‡**
- DPP-4-Hemmer*
- Glukosidasehemmer*
- Weitere Sulfonylharnstoffe/ Glinid*

1. Wahl: Metformin

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- DPP4-Hemmer
- Insulin
- SGLT2-Hemmer
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Therapie nach:

- DEGAM/AkdÄ
- DDG/DGIM

Metformin plus…

- Insulin oder
- Glibenclamid oder
- DPP-4-Hemmer

- DPP-4-Hemmer*
- GLP1-Rezeptoragonist*
- Glukosidasehemmer*
- Insulin*
- SGLT2-Hemmer*
- Sulfonylharnstoff/Glinid*
- Pioglitazon*

Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1C}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.

Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA_{1c}-Ziel 6,5 - 7,5 %#

Diagnose Typ-2-Diabetes

Erste Stufe: Basistherapie

Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

3-6 Mo.

Zweite Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- **Humaninsulin‡**
- **Glibenclamid (Sulfonylharnstoff)‡**
- DPP-4-Hemmer*
- Glukosidasehemmer*
- Weitere Sulfonylharnstoffe/ Glinid*

1. Wahl: Metformin

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- DPP4-Hemmer
- Insulin
- SGLT2-Hemmer
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Therapie nach:

- **DEGAM/AkdÄ**
- **DDG/DGIM**

Metformin plus…

- Insulin oder
- Glibenclamid oder
- DPP-4-Hemmer

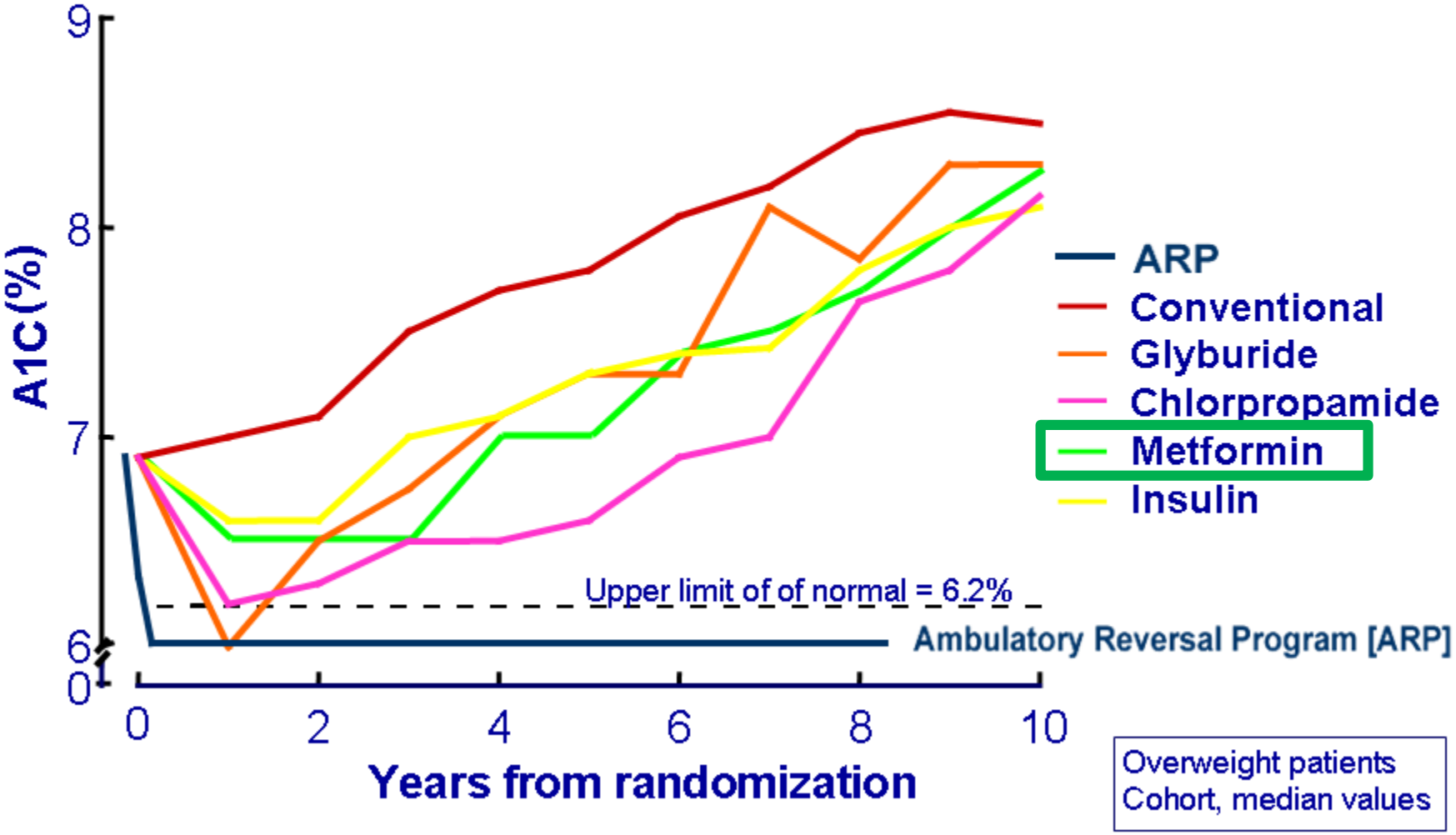
- DPP-4-Hemmer*
- GLP1-Rezeptoragonist*
- Glukosidasehemmer*
- Insulin*
- SGLT2-Hemmer*
- Sulfonylharnstoff/Glinid*
- Pioglitazon*

Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.

Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie

UKPDS demonstrated loss of glycemic control with all agents studied



UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 34. *Lancet* 1998; 352:854–865.

Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline

Update From the American College of Physicians

Recommendation 1

ACP recommends that clinicians prescribe ***metformin*** *to patients with type 2 diabetes* ***when pharmacologic therapy is needed*** *to improve glycemic control. (Grade:* ***strong*** *recommendation; moderate-quality evidence)*

Ann Intern Med. 2017;166(4):279-290

Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease

A Systematic Review

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m^2	Maximal Total Daily Dose, mg
1	≥90	2550
2	60 -<90	2550
3A	45 -<60	2000
3B	30 -<45	1000
4	15 -<30	Do not use
5	<15	Do not use

JAMA. 2014 Dec 24-31; 312(24): 2668–2675.

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

HbA_{1c}-Ziel 6,5 - 7,5 %#

Diagnose Typ-2-Diabetes

Erste Stufe: Basistherapie

Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

Zweite Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

3-6 Mo.

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- **Humaninsulin‡**
- **Glibenclamid (Sulfonylharnstoff)‡**
- DPP-4-Hemmer*
- Glukosidasehemmer*
- Weitere Sulfonylharnstoffe/ Glinid*

1. Wahl: Metformin

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- DPP4-Hemmer
- Insulin
- SGLT2-Hemmer
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Therapie nach:

- DEGAM/AkdÄ
- DDG/DGIM

Metformin plus…

- Insulin oder
- Glibenclamid oder
- DPP-4-Hemmer

- DPP-4-Hemmer*
- GLP1-Rezeptoragonist*
- Glukosidasehemmer*
- Insulin*
- SGLT2-Hemmer*
- Sulfonylharnstoff/Glinid*
- Pioglitazon*

Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

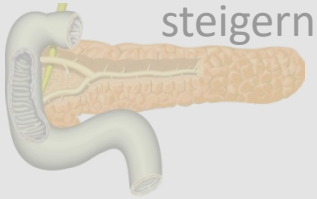
#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.

Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie

Antidiabetika und ihre Wirkungsweise

Pankreatische β-Zellen

steigern Insulinsekretion



Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid, Glicazid, Glibornurid)

Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)

Verringerte Glukoseproduktion

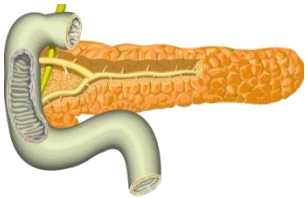
Biguanide (z.B. **Metformin**)

Glitazone (z.B. Pioglitazon)

Muskel- und Fettgewebe

Erhöhte Glukoseaufnahme

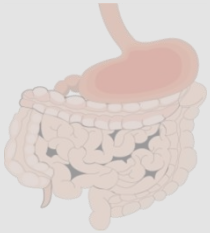
Therapieansätze



GLP-1 (**Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid**)

DPP-IV-Inhibitoren
(**Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin**)

verzögert intestinale Kohlehydratresorption

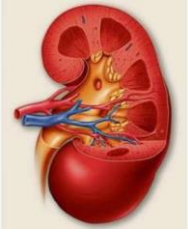


α-Glukosidasehemmer
(z.B. Acarbose)

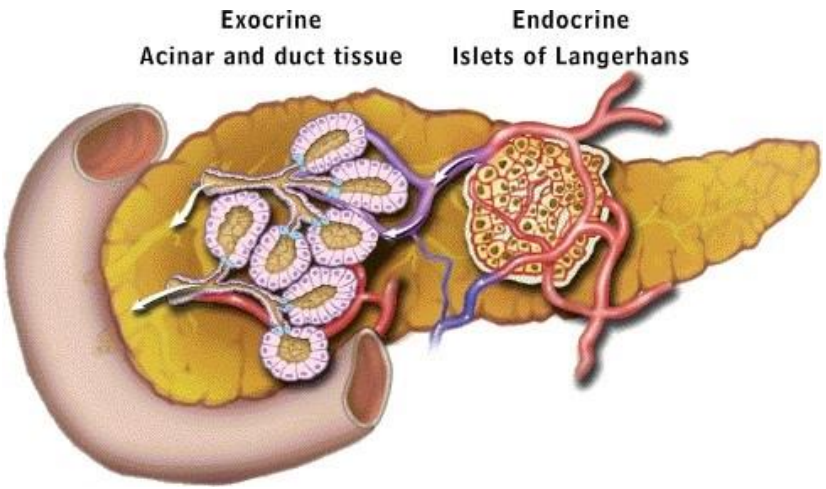
Glitazone (z.B. Pioglitazon)

Biguanide (z.B. Metformin)

vermehrte Glukoseausscheidung

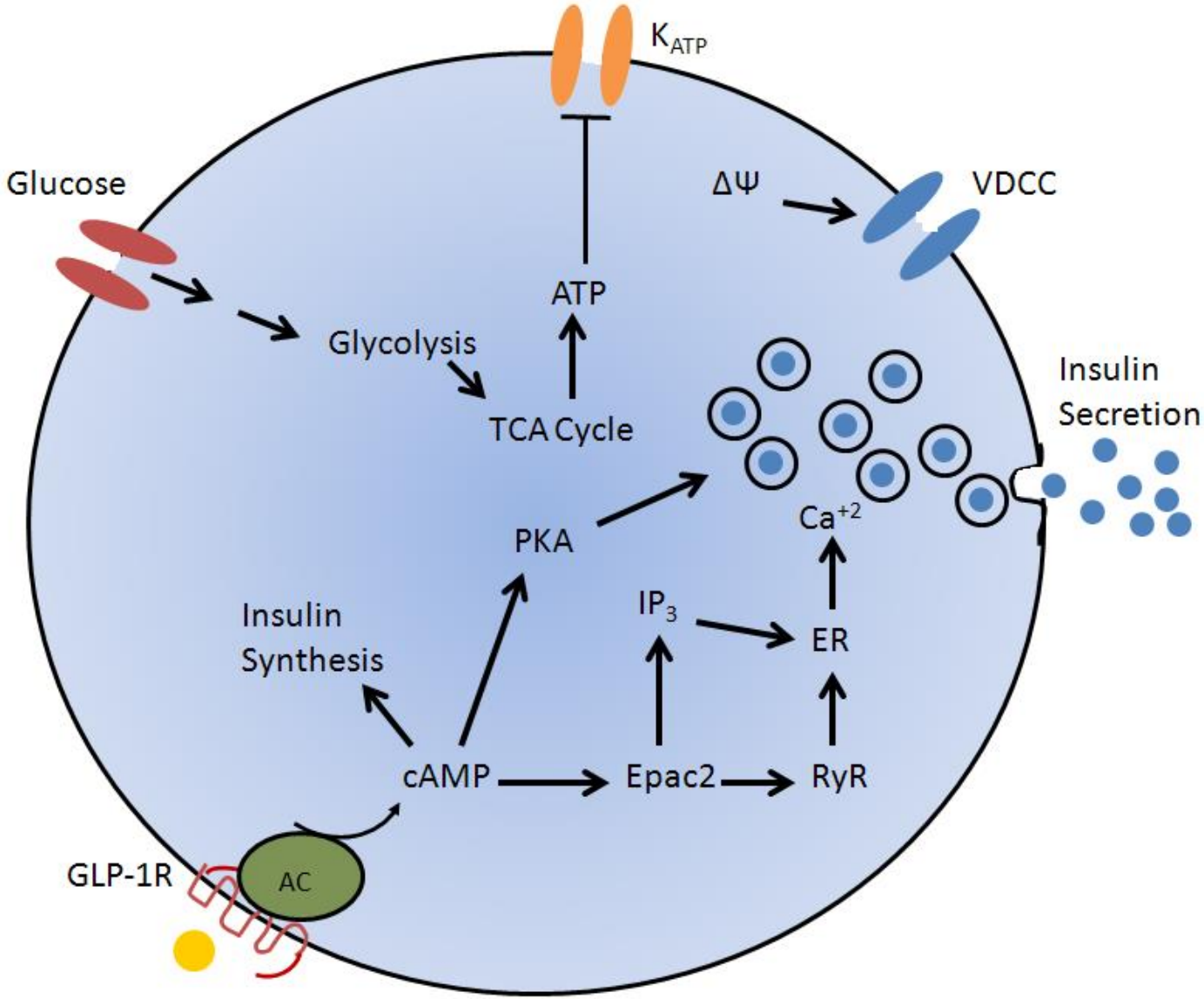


SGLT-2-Hemmer
(z.B.
Dapagliflozin, Empagliflozin)

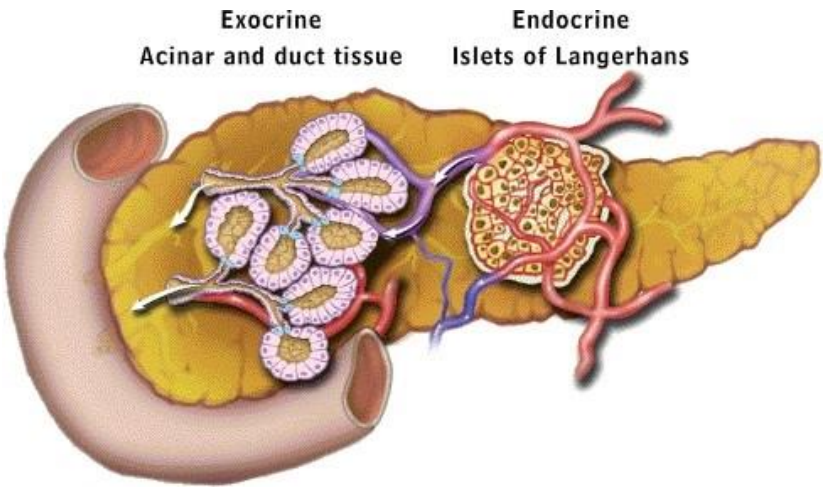

Exocrine
Acinar and duct tissue
Endocrine
Islets of Langerhans

GLP-1
GIP

ß-Cell


K_{ATP}
Glucose
ΔΨ
VDCC
ATP
Glycolysis
TCA Cycle
Insulin
Secretion
Ca^{+2}
PKA
IP_3
ER
Insulin
Synthesis
cAMP
Epac2
RyR
GLP-1R
AC

Exenatid (Byetta®, Bydureon®)
Liraglutid (Victoza®)
Dulaglutid (Trulicity®)

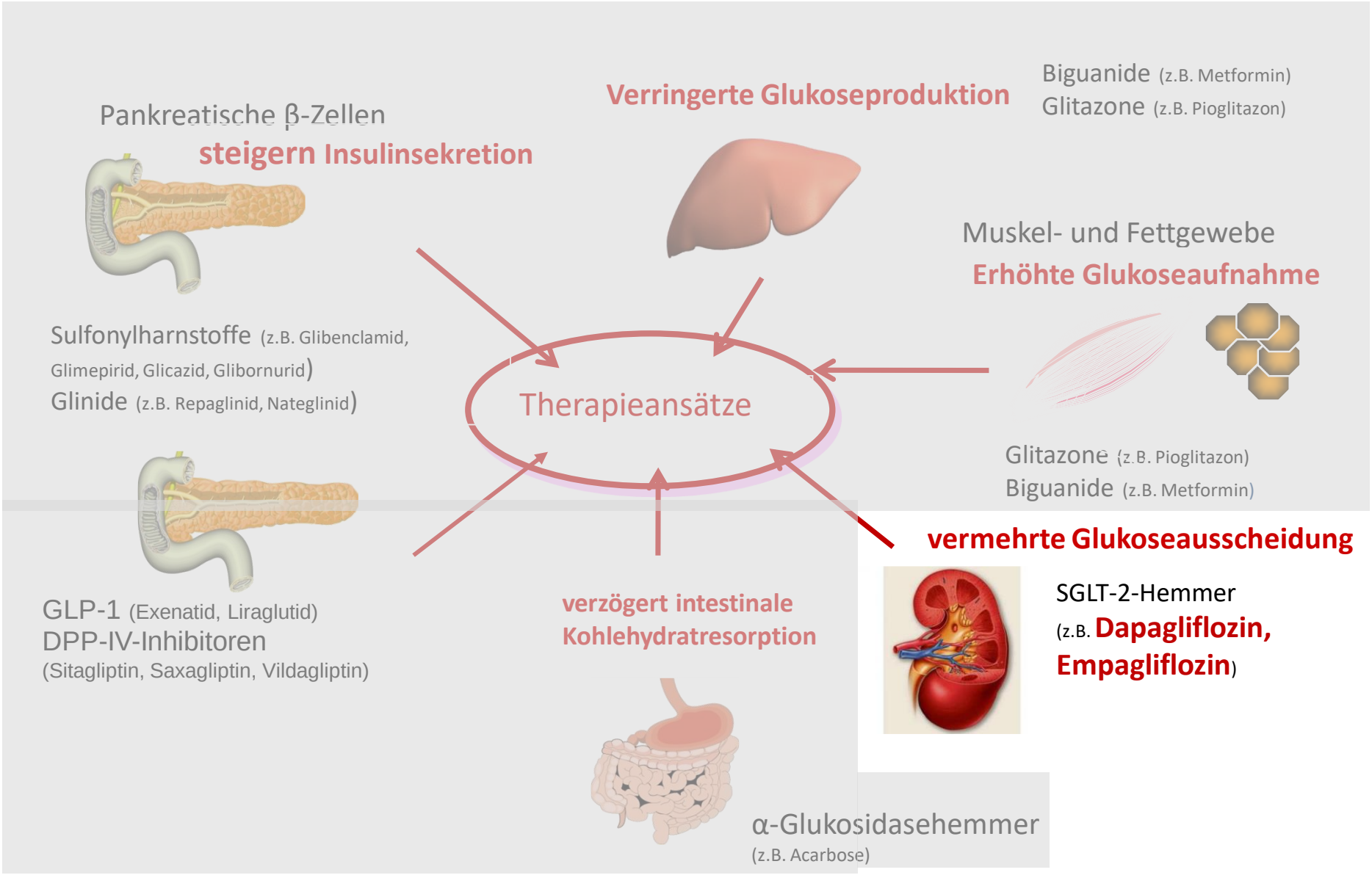


GLP-1-Analoga

DPP-IV-Hemmer

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Vildagliptin (Onglyza®)
Saxagliptin (Galvus®)

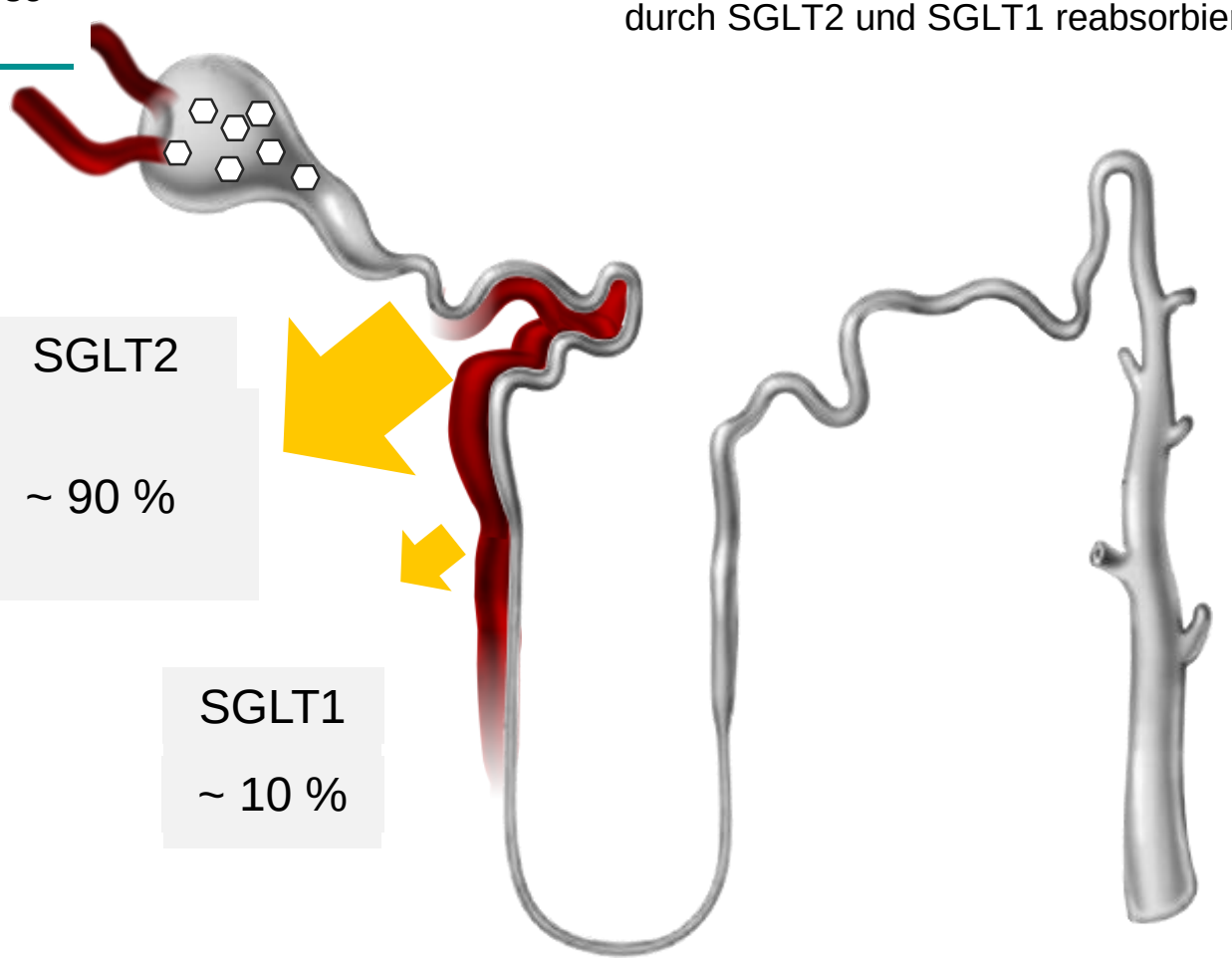
Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



Bei gesunden Personen wird die gesamte Glucose durch SGLT2 und SGLT1 in der Niere reabsorbiert

Täglich werden 180 g Glucose gefiltert

Nahezu die gesamte filtrierte Glucose wird im proximalen Tubulus durch SGLT2 und SGLT1 reabsorbiert.[1,2]

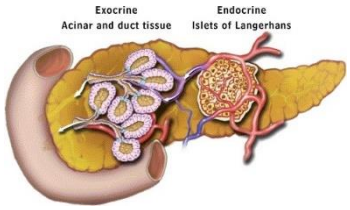


SGLT = natriumabhängiger Glucosetransporter.

Referenzen: 1. Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136–142. / 2. Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75;1272–1277.

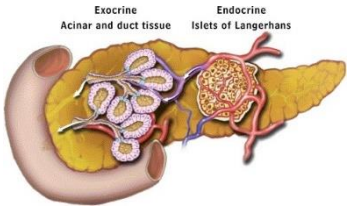
DPP-IV-Hemmer

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Vildagliptin (Onglyza®)
Saxagliptin (Galvus®)

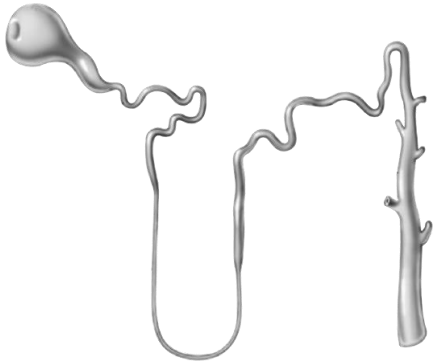


GLP-1-Analoga

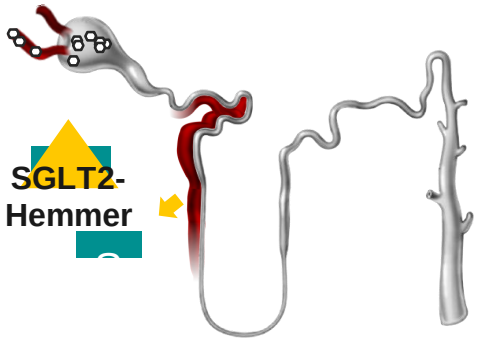
Exenatid (Byetta®, Bydureon®)
Liraglutid (Victoza®)
Dulaglutid (Trulicity®)



SGLT-2-Hemmer



Dapagliflozin (Forxiga®)
Empagliflozin (Jardiance®)

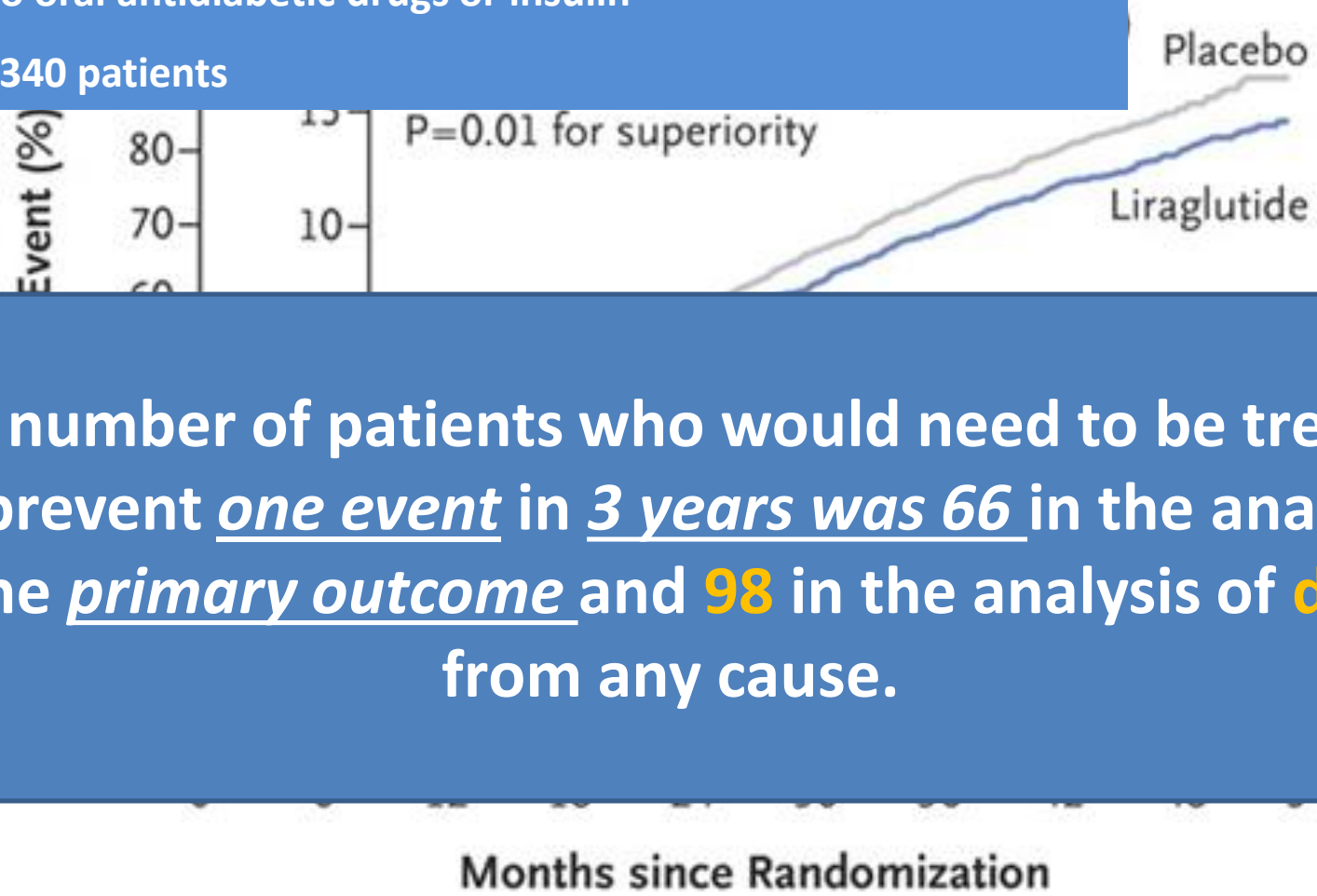


DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	kein CV-Benefit	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin		2008 - abgeschlossen
CAROLINA	Linagliptin	6.000	2010 – (2018)
CARMELINA	Linagliptin	8.300	2013 – (208)

GLP-1-Rezeptoragon.			
ELIXA	Lixisenatide	6.000	2010 - abgeschlossen
EXSCEL	Exenatide	9.500	2010 – (2017)
LEADER	Liraglitide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER)

- type 2 diabetes who had a glycated hemoglobin level of 7.0%
- no oral antidiabetic drugs or insulin
- 9340 patients



The number of patients who would need to be treated to prevent *one event* in *3 years was 66* in the analysis of the *primary outcome* and 98 in the analysis of death from any cause.

June 13, 2016, at NEJM

DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	kein CV-Benefit	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin		2008 - abgeschlossen
CAROLINA	Linagliptin	6.000	2010 – (2018)
CARMELINA	Linagliptin	8.300	2013 – (208)

GLP-1-Rezeptoragon.			
ELIXA	Lixisenatide	6.000	2010 - abgeschlossen
EXSCEL	Exenatide	9.500	2010 – (2017)
LEADER	Liraglitide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	kein CV-Benefit	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin		2008 - abgeschlossen
CAROLINA	Linagliptin	6.000	2010 – (2018)
CARMELINA	Linagliptin	8.300	2013 – (208)

GLP-1-Rezeptoragon.			
ELIXA	Lixisenatide	6.000	2010 - abgeschlossen
EXSCEL	Exenatide	9.500	2010 – (2017)
LEADER	Liraglitide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

SGLT2-Hemmer			
CANVAS	Canagliflozin	4.410	2009 - abgeschlossen
EMPA-REG	Empagliflozin	7.000	2010 - abgeschlossen
DECLARE	Dapagliflozin	17.150	2013 – (2019)

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

7020 Patienten einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil und länger bestehendem Typ- 2-Diabetes (>5 Jahre in 82% der Patienten) wurden im Mittel 3,1 Jahre beobachtet. Einschlusskriterien waren aufgetretener **Myokardinfarkt** oder **Schlaganfall**, gesicherte **CAD**, instabile **Angina pectoris**, oder gesicherte **periphere arterielle Okklusion**. (*keine stummen Infarkte*)

N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 November 26, 2015

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

- **reduzierte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 35%**
- **reduzierte die kardiovaskuläre Mortalität um 38%**
- **verbesserte das Überleben durch eine Reduktion der Gesamtmortaliät um 32%**

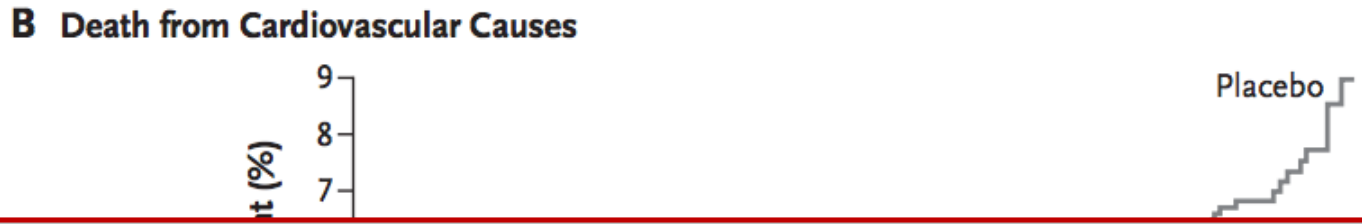
(kein Effekt nicht-tödlicher HI / Schlaganfall)

CONCLUSIONS

Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care.

N Engl J Med 373:2117-2128, Nov. 2015

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



Aus den Daten errechnet sich, dass 39 Patienten über den Studienzeitraum behandelt werden mussten, um einen Todesfall zu verhindern.

(CV-Mortalität -38% - Gesamt-Mortalität -32%)

CONCLUSIONS

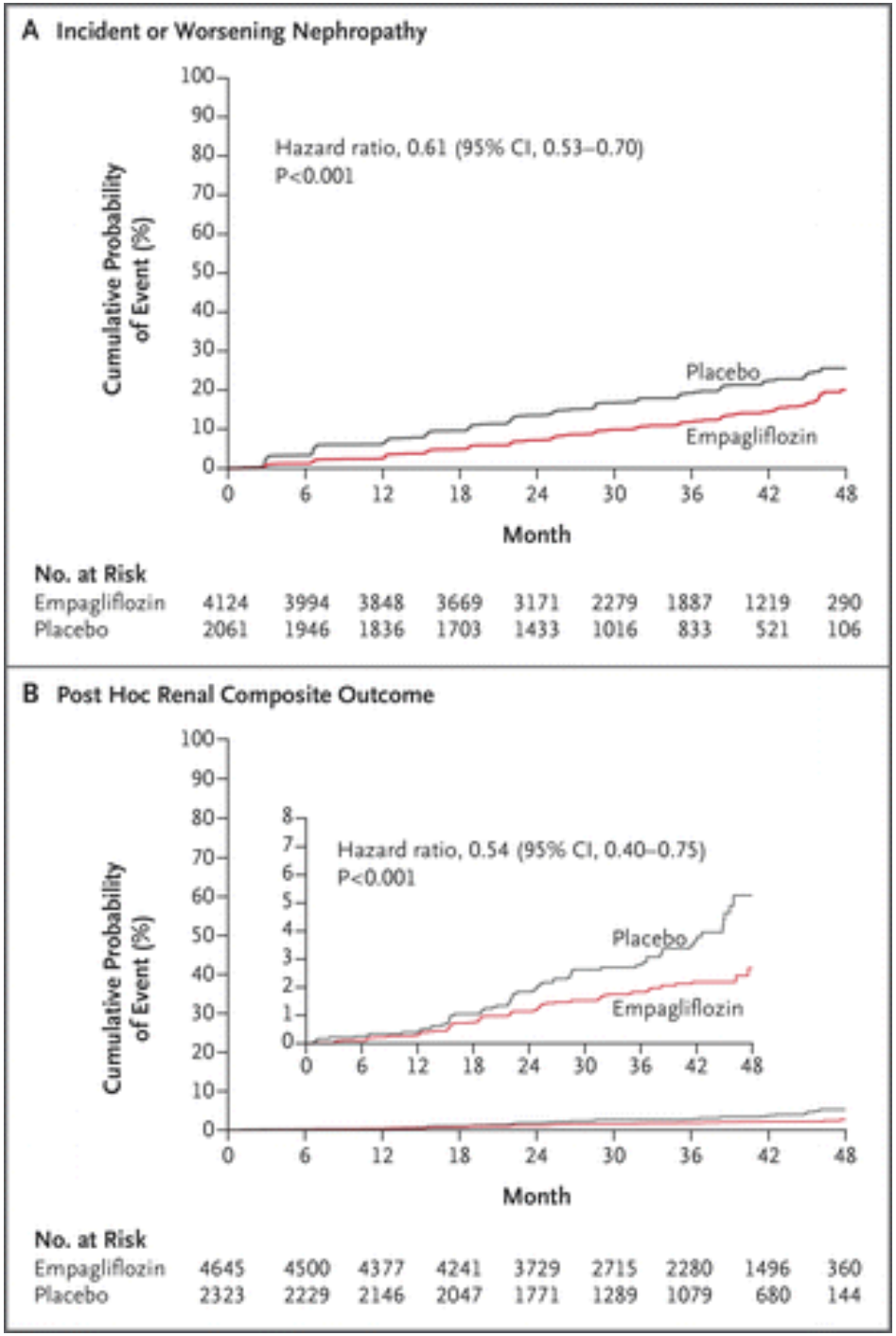
Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care.

N Engl J Med 373:2117-2128, Nov. 2015

Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk, empagliflozin was associated with *slower progression* of kidney disease and *lower rates of clinically relevant renal events* than was placebo when added to standard care.



N Engl J Med 2016; 375:323-334 July 28, 2016

Dreifach-Therapie (kein Insulin)

HbA_{1c}-Ziel 6,5 - 7,5 %#

3-6 Mo.

Therapie nach:

- **DEGAM/AkdÄ**
- **DDG/DGIM**

Diagnose Typ-2-Diabetes

Erste Stufe: Basistherapie

Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung

Zweite Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- **Humaninsulin‡**
- **Glibenclamid (Sulfonylharnstoff)‡**
- DPP-4-Hemmer*
- Glukosidasehemmer*
- Weitere Sulfonylharnstoffe/ Glinid*

1. Wahl:
Metformin

Bei Metformin-Unverträglichkeit

- DPP4-Hemmer
- Insulin
- **SGLT2-Hemmer**
- Sulfonylharnstoff/Glinid
- Glukosidasehemmer
- Pioglitazon

Dritte Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Metformin plus…

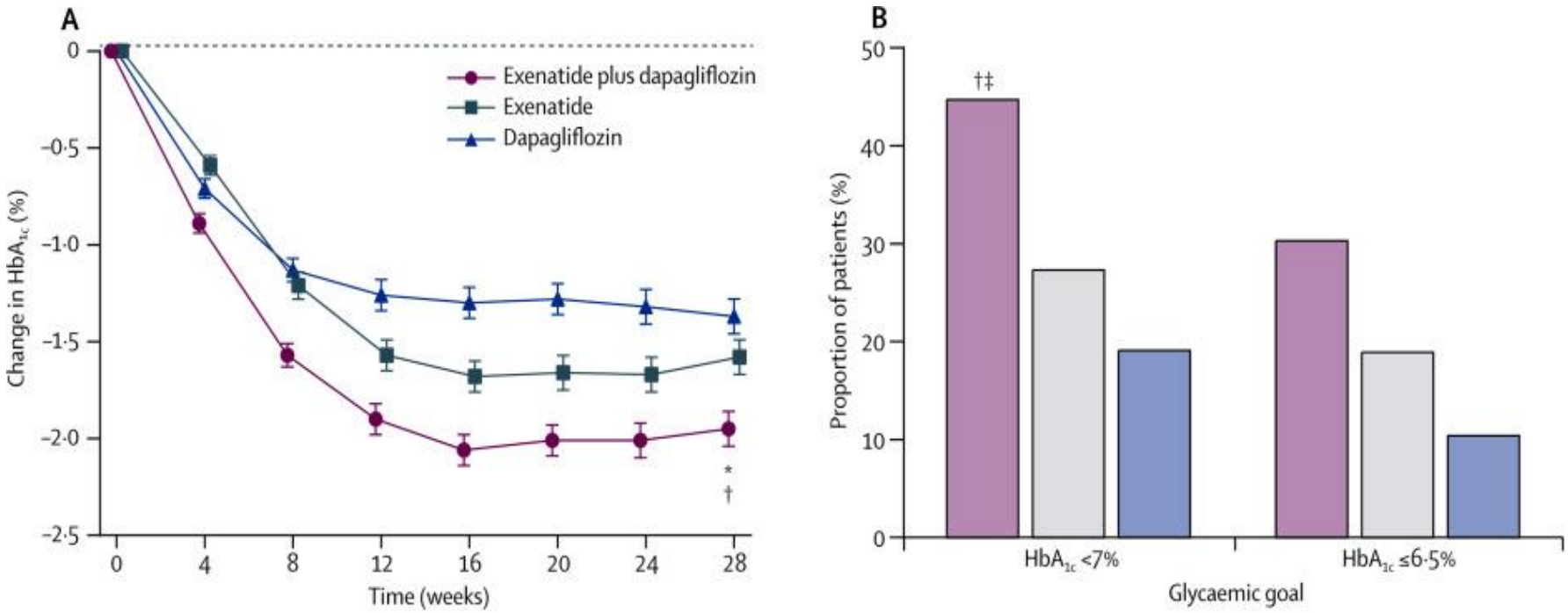
- Insulin oder
- Glibenclamid oder
- DPP-4-Hemmer

- DPP-4-Hemmer*
- **GLP1-Rezeptoragoni**
- Glukosidasehemmer*
- Insulin*
- SGLT2-Hemmer*
- Sulfonylharnstoff/Glinid*
- Pioglitazon*

Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

#Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1C}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. ‡Mit Nutzennachweis in klinischen Endpunktstudien. *Alphabetische Listung.
Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AW
Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, Sept. 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapi

Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial



Frias J. et al., Lancet Diab Endocrinol Sept. 2016

Update Diabetes - Diagnostik und Therapie

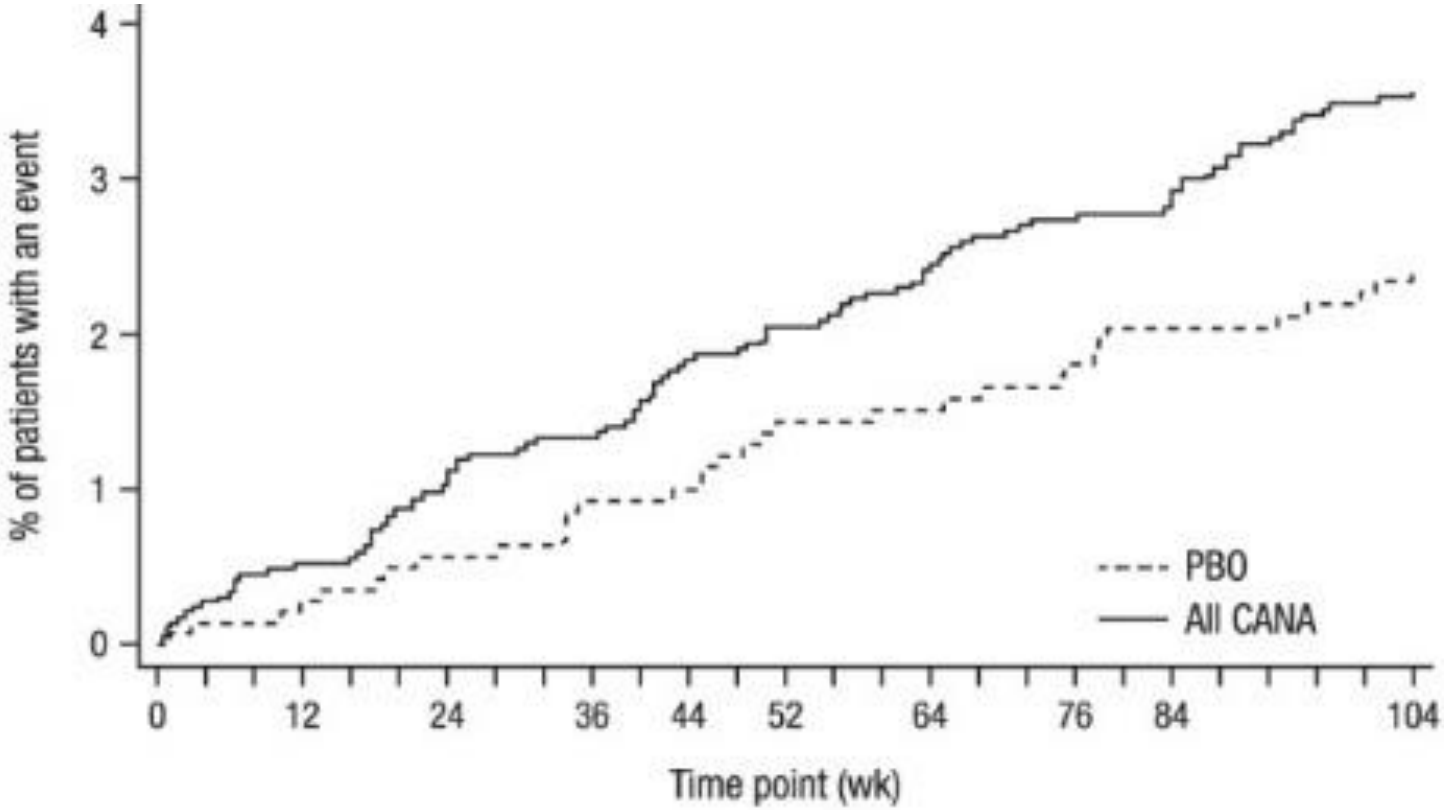
Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum

www.endo-bochum.de

Frakturrisiko Canagliflocin



Patients, n										
PBO	1441	1417	1391	1372	1365	1349	1330	1303	1287	1240
All CANA	2886	2845	2804	2775	2750	2727	2684	2645	2613	2517

Watts et al., J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan; 101(1): 157–166.

Euglykämische diabetische Ketoazidose

SGTL-2-Aktivierung blockiert Glucagonsekretion →→→ keine Lipolyse

SGTL-2-Hemmer stimuliert Glucagonsekretion →→→ Lipolyse →→→ Ketone

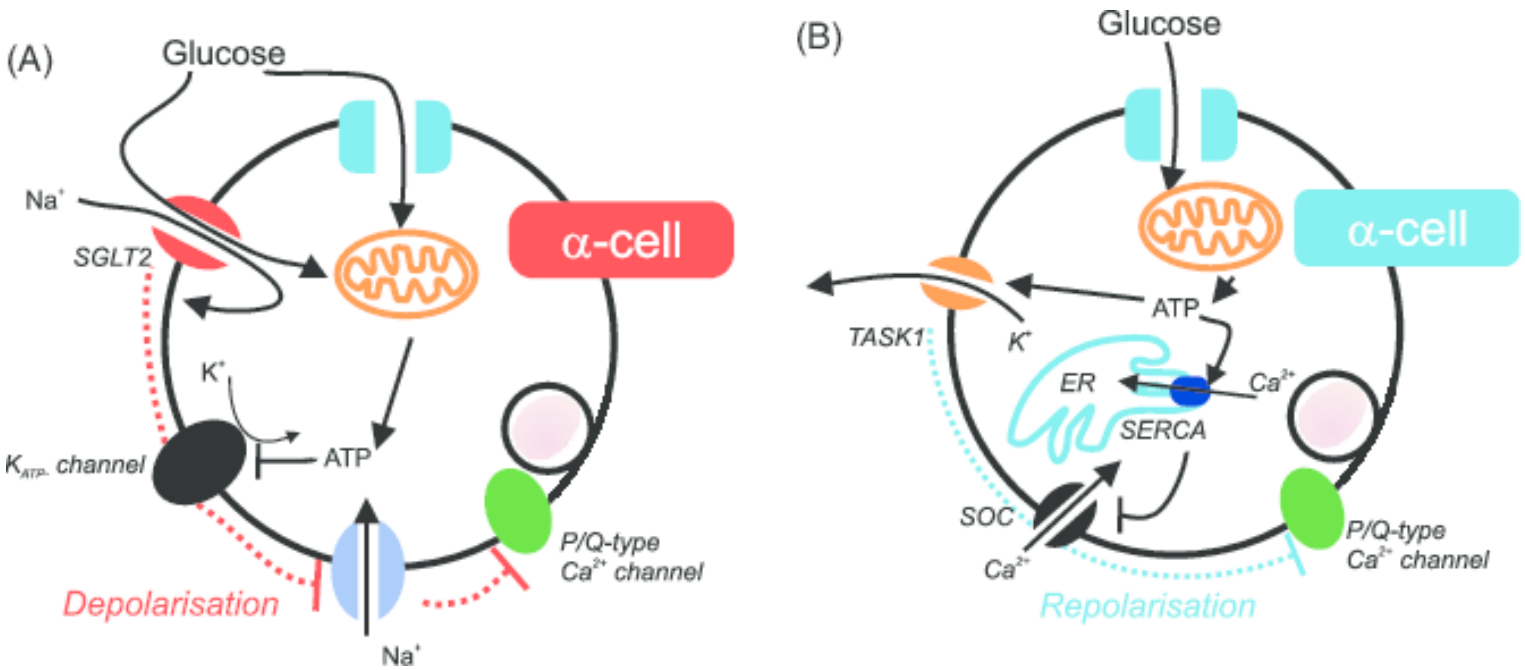
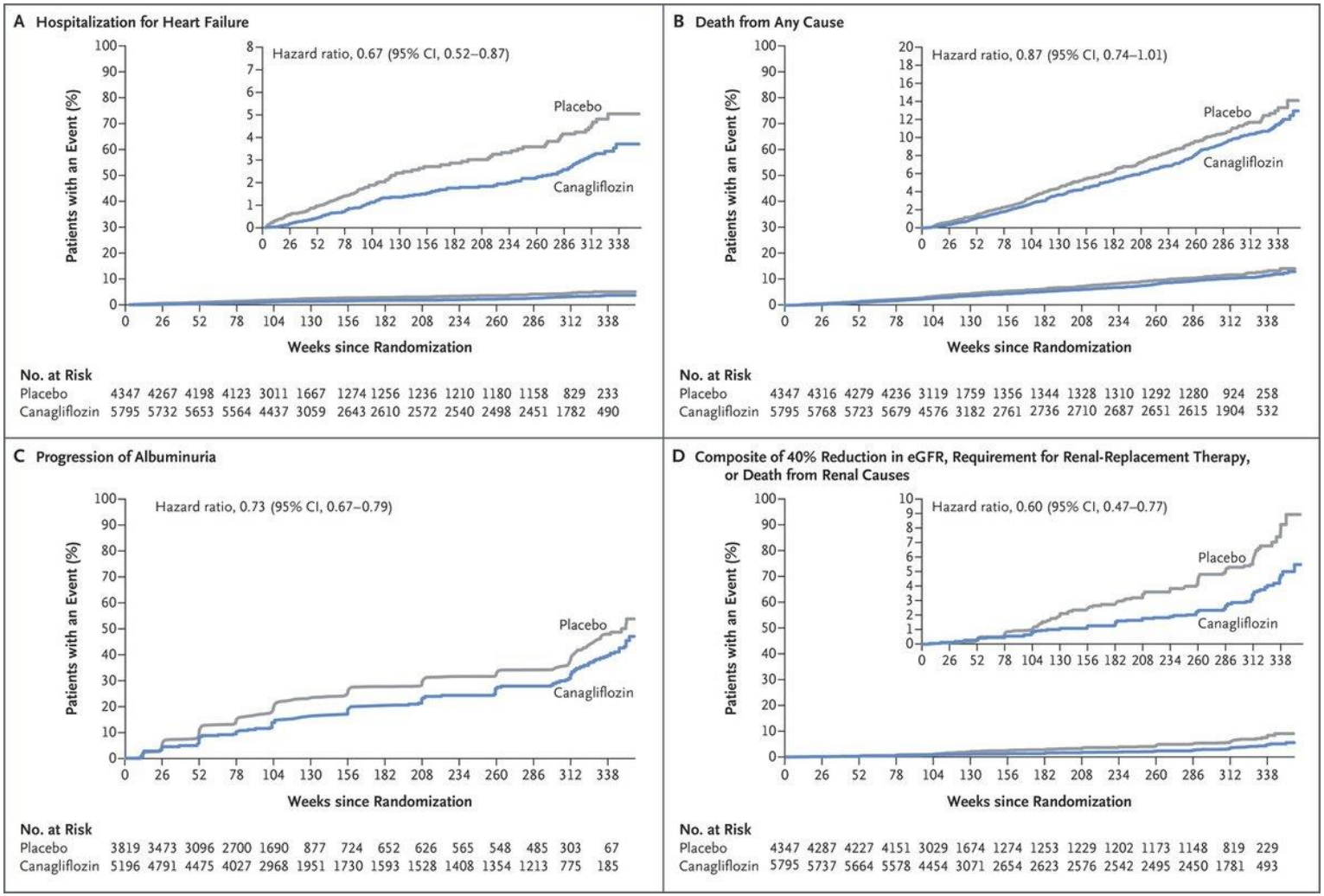


Figure 1. The glucose control of glucagon secretion from a-cells via intrinsic mechanisms. (A) K ATP channels and SGLT2 depolarize the cell, decreasing action potential height and therefore P/Q activity. This results in reduced glucagon secretion. (B) TASK1 and store-operated channels (SOC) have been proposed to increase repolarizations in the cell, decreasing action potential frequency, and therefore glucagon secretion.

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes



… but a greater risk of amputation, primarily at the level of the toe or metatarsal.

N Engl J Med 2017; 377:644-657August 17, 2017

DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	kein CV-Benefit	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin		2008 - abgeschlossen
CAROLINA	Linagliptin	6.000	2010 – (2018)
CARMELINA	Linagliptin	8.300	2013 – (208)

GLP-1-Rezeptoragon.			
ELIXA	Lixisenatide	6.000	2010 - abgeschlossen
EXSCEL	Exenatide	9.500	2010 – (2017)
LEADER	Liraglitide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

SGLT2-Hemmer			
CANVAS	Canagliflozin	4.410	2009 - abgeschlossen
EMPA-REG	Empagliflozin	7.000	2010 - abgeschlossen
DECLARE	Dapagliflozin	17.150	2013 – (2019)

Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

Table 2. National Estimates of Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Therapeutic Category, 2007–2009.*

Therapeutic Category	Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	no.	*% (95% CI)*	*%*
Hematologic agents	42,104	42.3 (35.5–49.0)	44.6
Anti-Diabetika	22,726	22.8 (16.7–28.9)	**42,1**
Cardiovascular agents	9,800	9.8 (7.1–12.5)	42.3
Central nervous system agents	9,621	9.7 (7.6–11.8)	32.2
Antiinfective agents	3,759	3.8 (2.6–4.9)	17.4
Antineoplastic agents	2,882†	2.9 (0.9–4.9)†	51.0
Other agents	3,211	3.2 (2.6–3.8)	15.0
Medications not stated or not known	957	1.0 (0.5–1.5)	20.6
Medications in more than one therapeutic category	4,568†	4.6 (2.7–6.5)	41.2

* Estimates were based on data from the NEISS–CADES project. The proportion of emergency department visits resulting in hospitalization is the ratio of hospitalizations to total emergency department visits for adverse drug events involving the specified therapeutic category.

† The coefficient of variation was greater than 30%.

N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):2002-12