

Typ-2-Diabetes-Therapie

(kardiovaskuläre Aspekte)



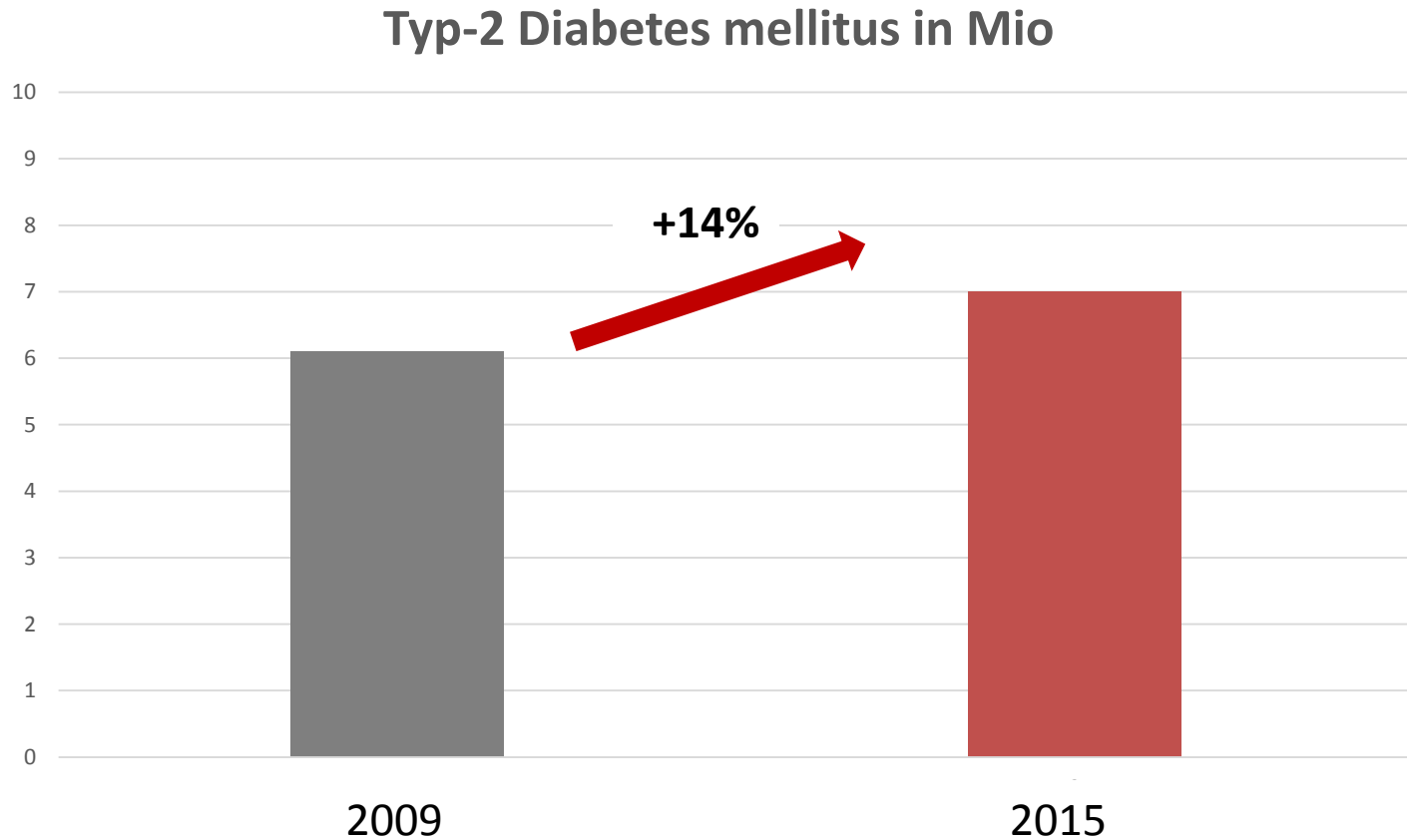
Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

*Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum*

www.endo-bochum.de

Zunahme Typ-2 Diabetes mellitus in Zahlen





Mann

56 Jahre

Valsartan 160 mg morgens

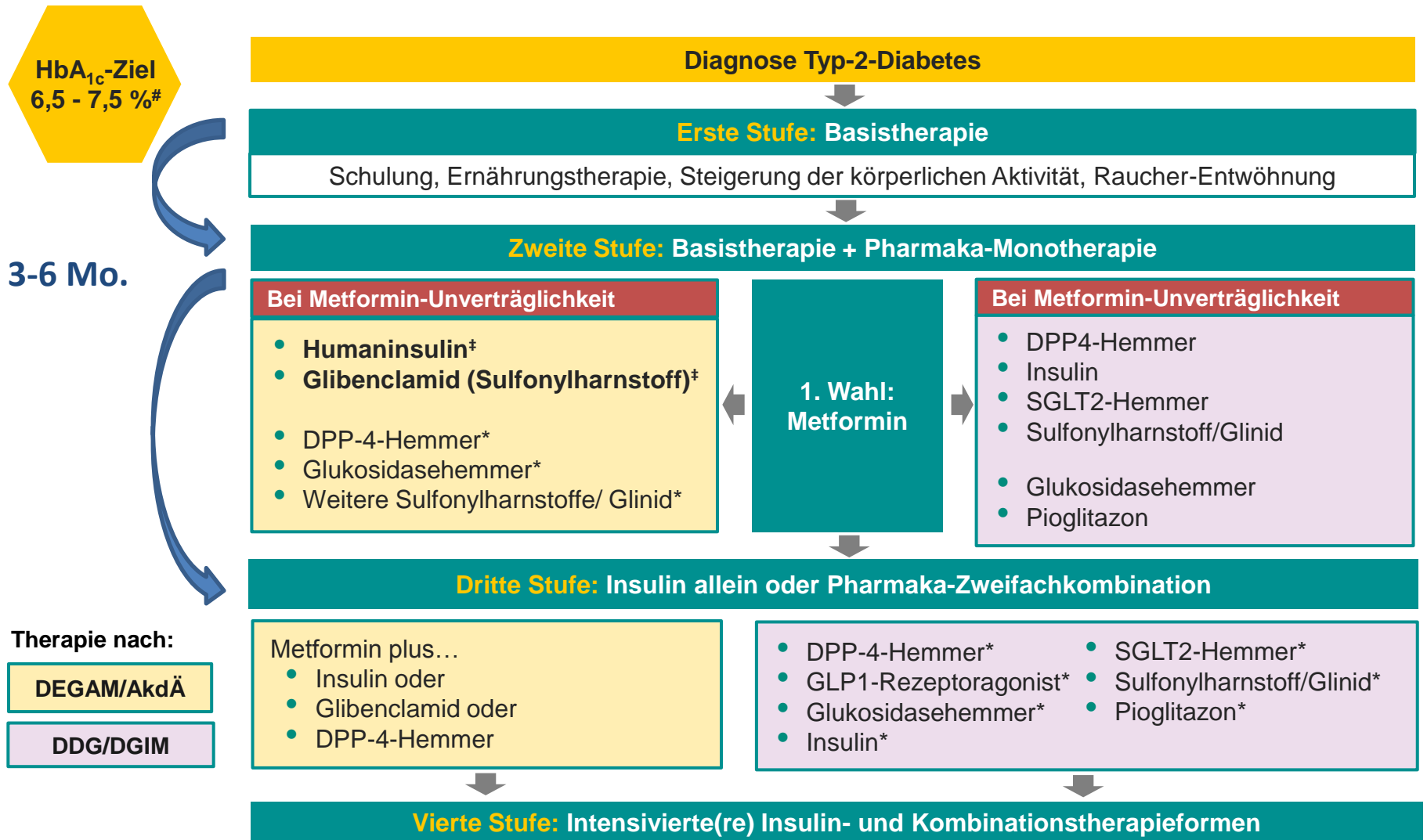
Atorvastatin 20 mg abends

BMI 31 kg/m²

HbA1c 7,3%

Vater Diabetes mellitus

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [‡]Mit Nutznachweis 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

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*

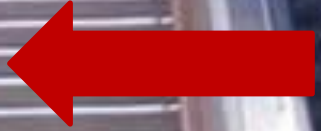
Vierte Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [‡]Mit Nutznachweis 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



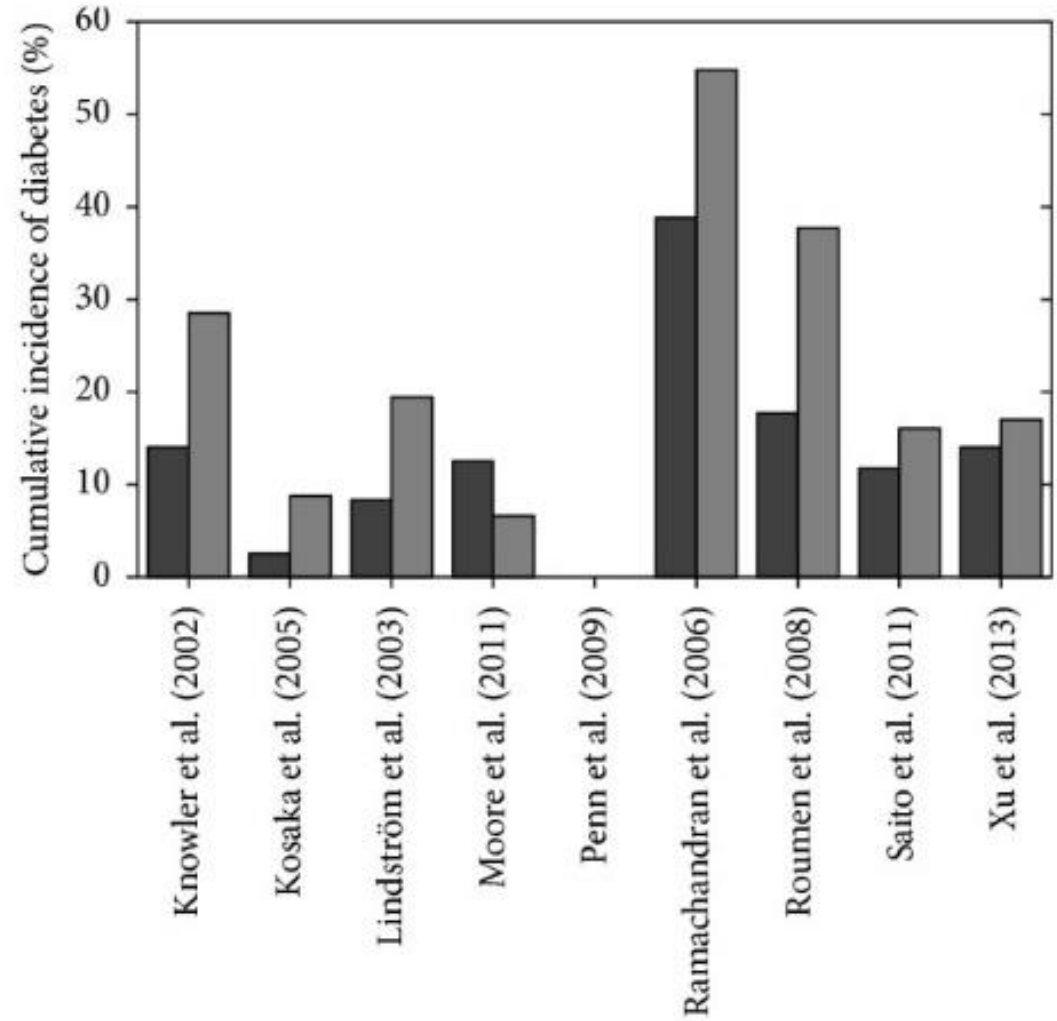
24
HOUR

FITNESS



Intervention Pre-Diabetes

6 months to 5 years; mean 36 months



■ Intervention
■ Control



hypertension



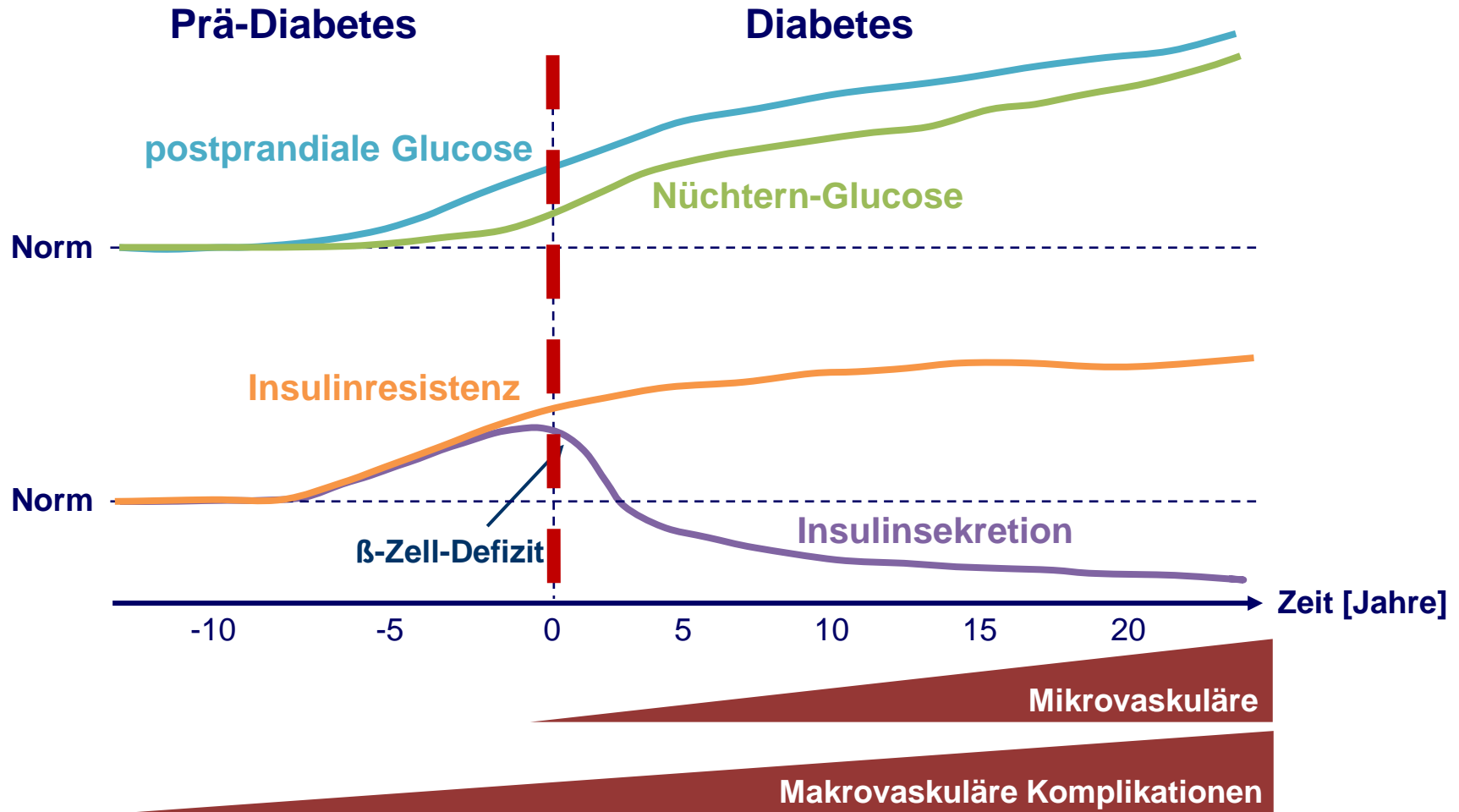
diabetes

smoking

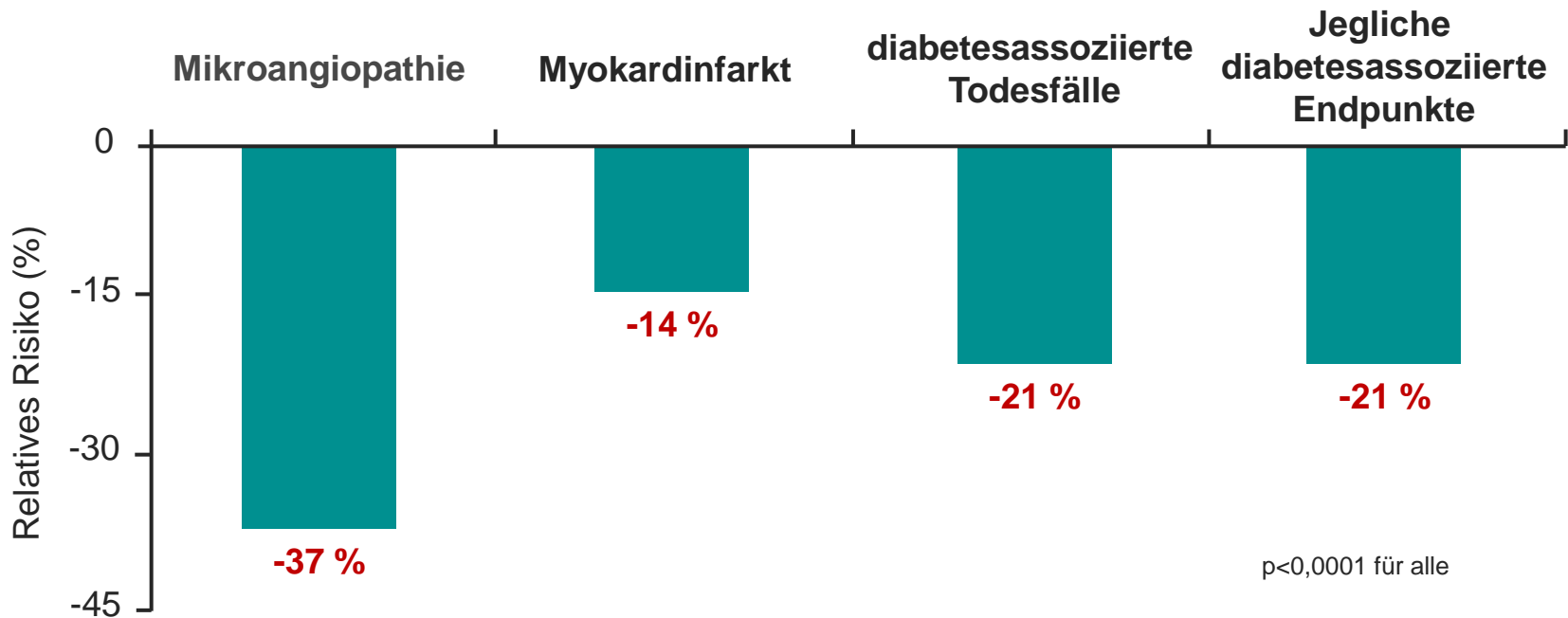


cholesterol

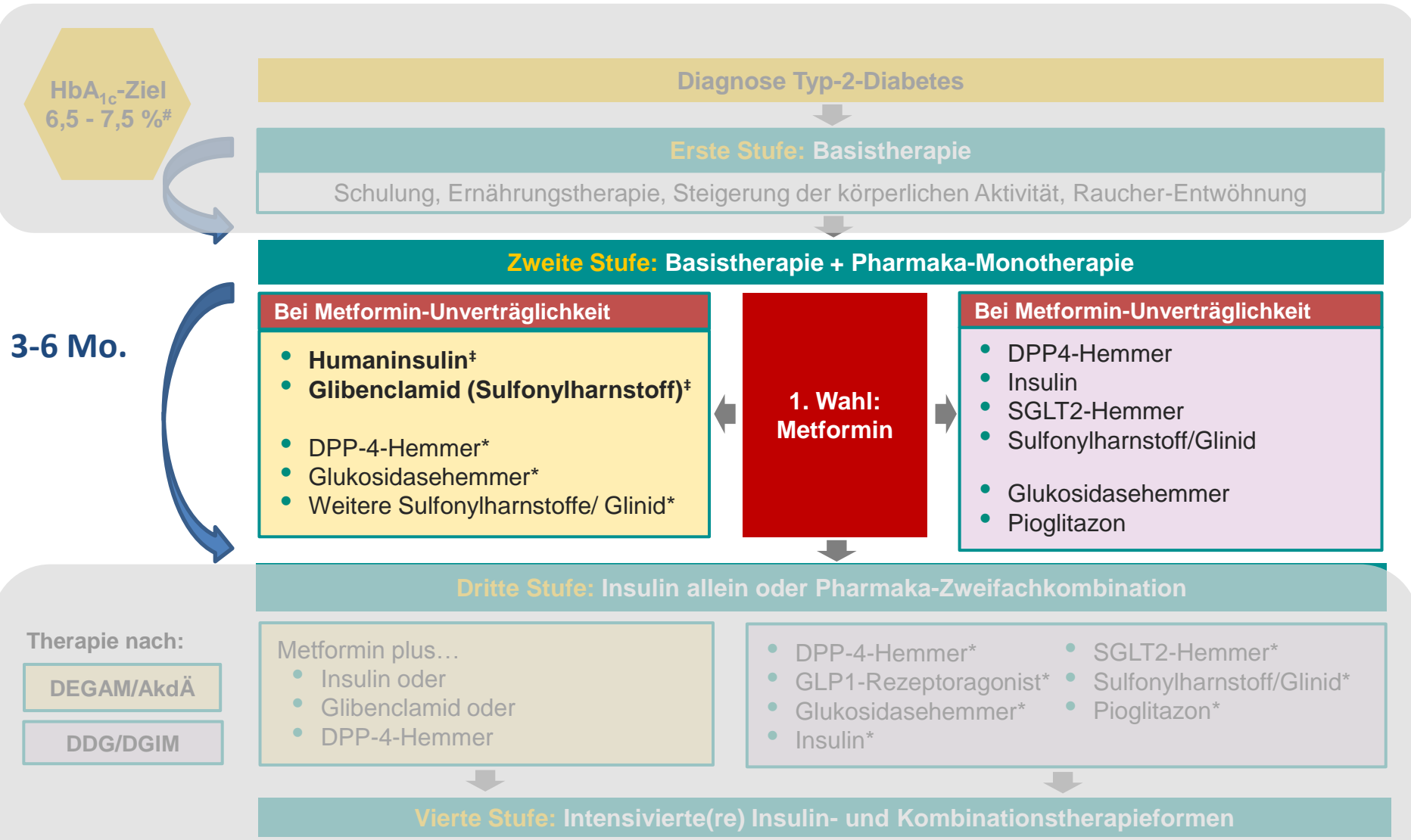
Klinischer Verlauf des Typ-2-Diabetes: Chronische Progredienz führt zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen



Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1 % entspricht einer Reduktion des Risikos für...

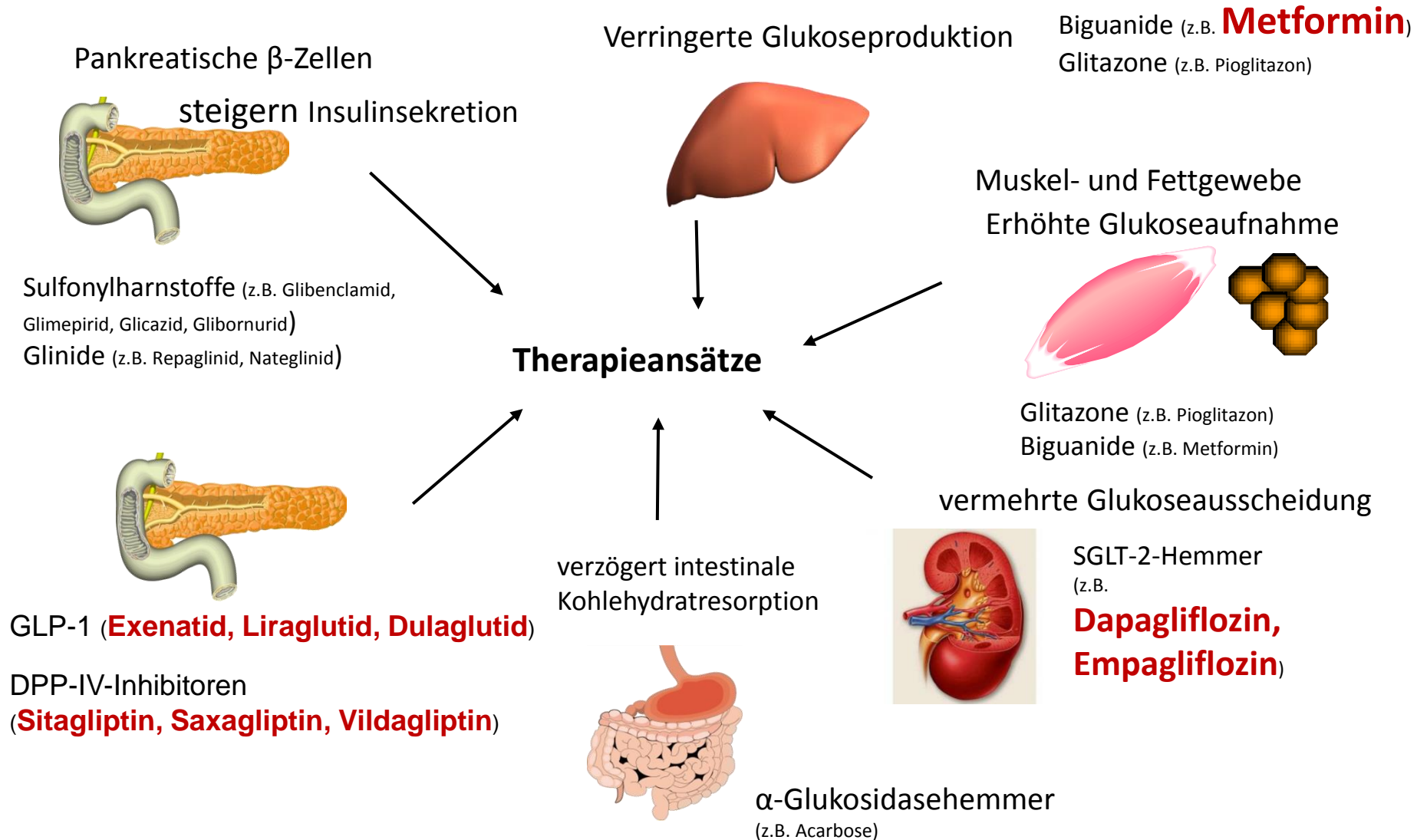


Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [‡]Mit Nutznachweis 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

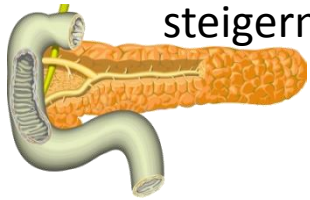
Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



Antidiabetika und ihre Wirkungsweise

Pankreatische β -Zellen

steigern Insulinsekretion



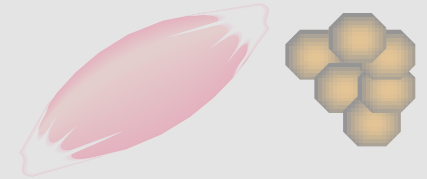
Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid, Glicazid, Glibornurid)
Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)

Verringerte Glukoseproduktion

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



Muskel- und Fettgewebe
Erhöhte Glukoseaufnahme

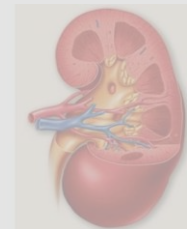


Therapieansätze

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

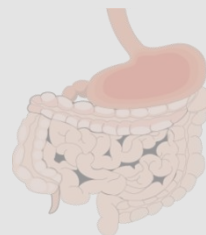
vermehrte Glukoseausscheidung

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



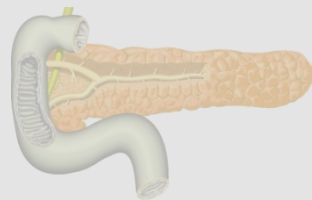
verzögert intestinale
Kohlehydratresorption

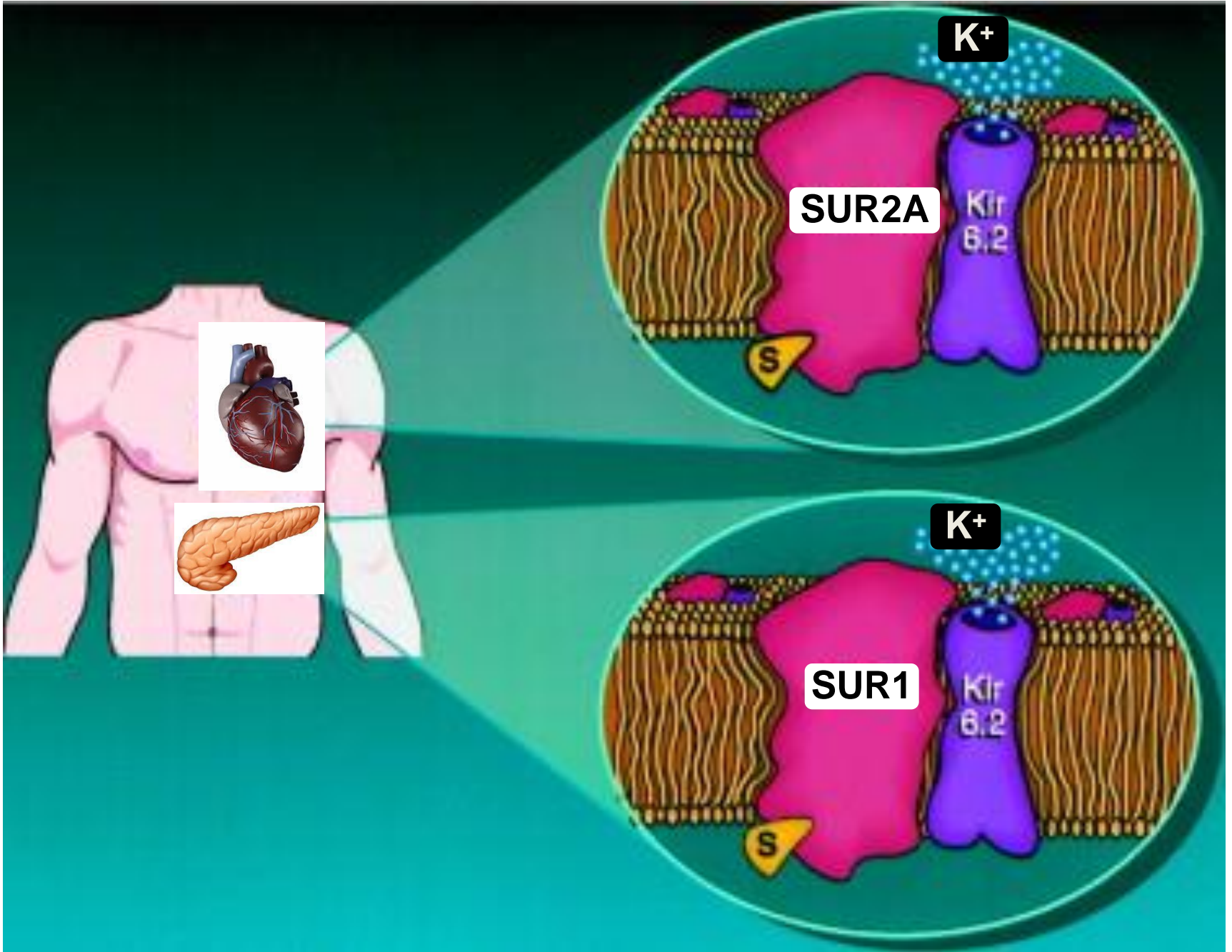
α -Glukosidasehemmer
(z.B. Acarbose)



GLP-1 (Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid)

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





K⁺

SUR2A

**Kir
6.2**

S

K⁺

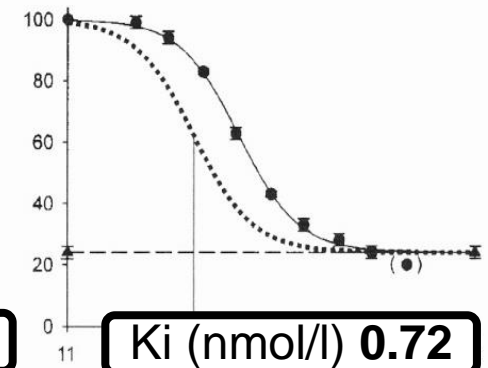
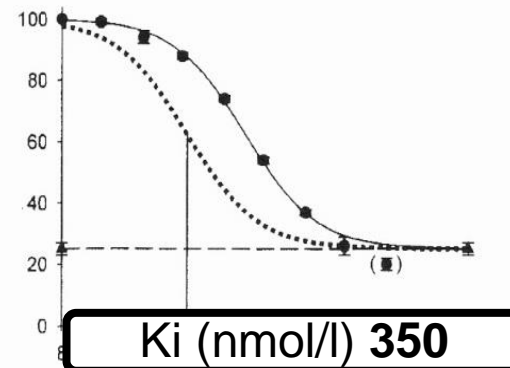
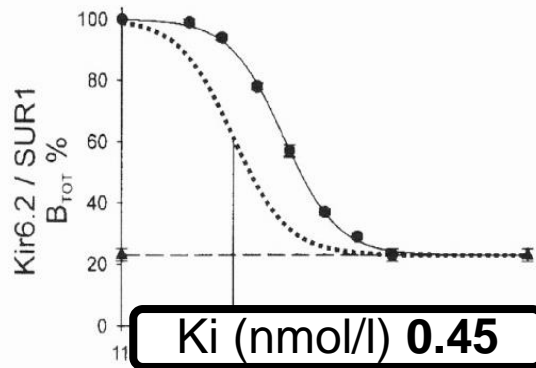
SUR1

**Kir
6.2**

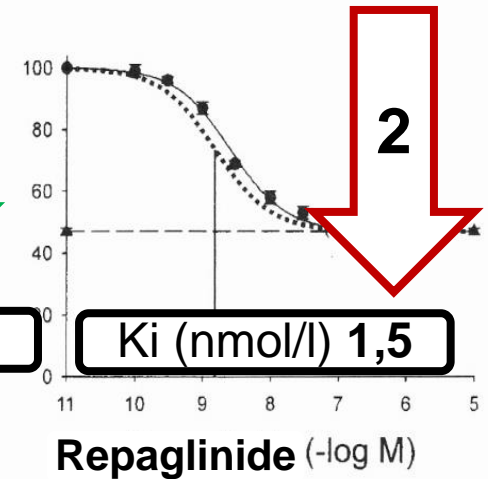
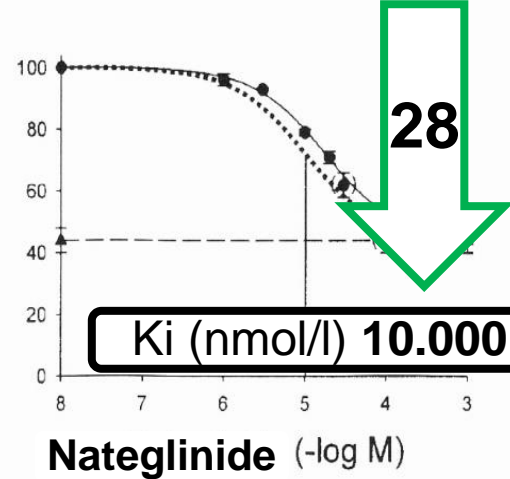
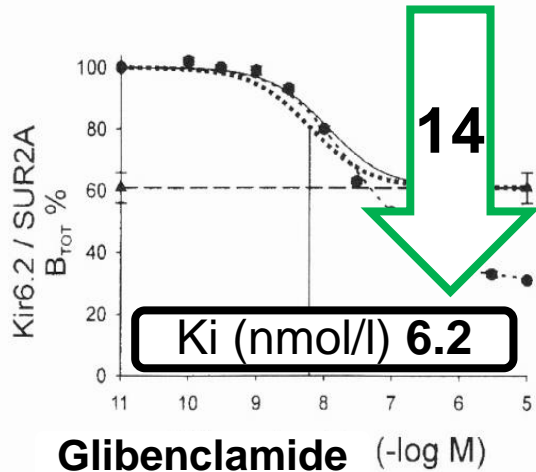
S

Selektivität der Bindungen am SU-Rezeptor

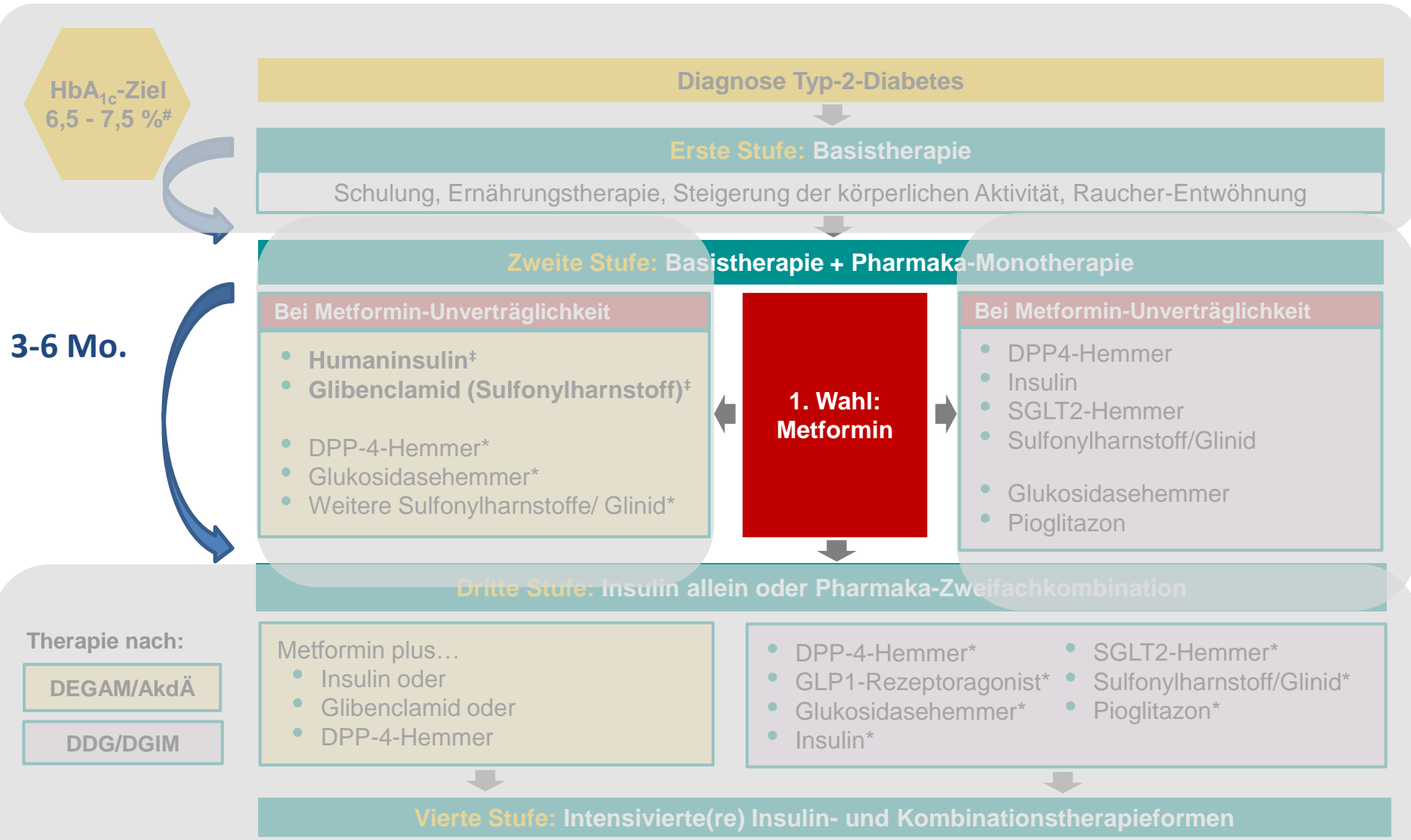
β-cell



Heart

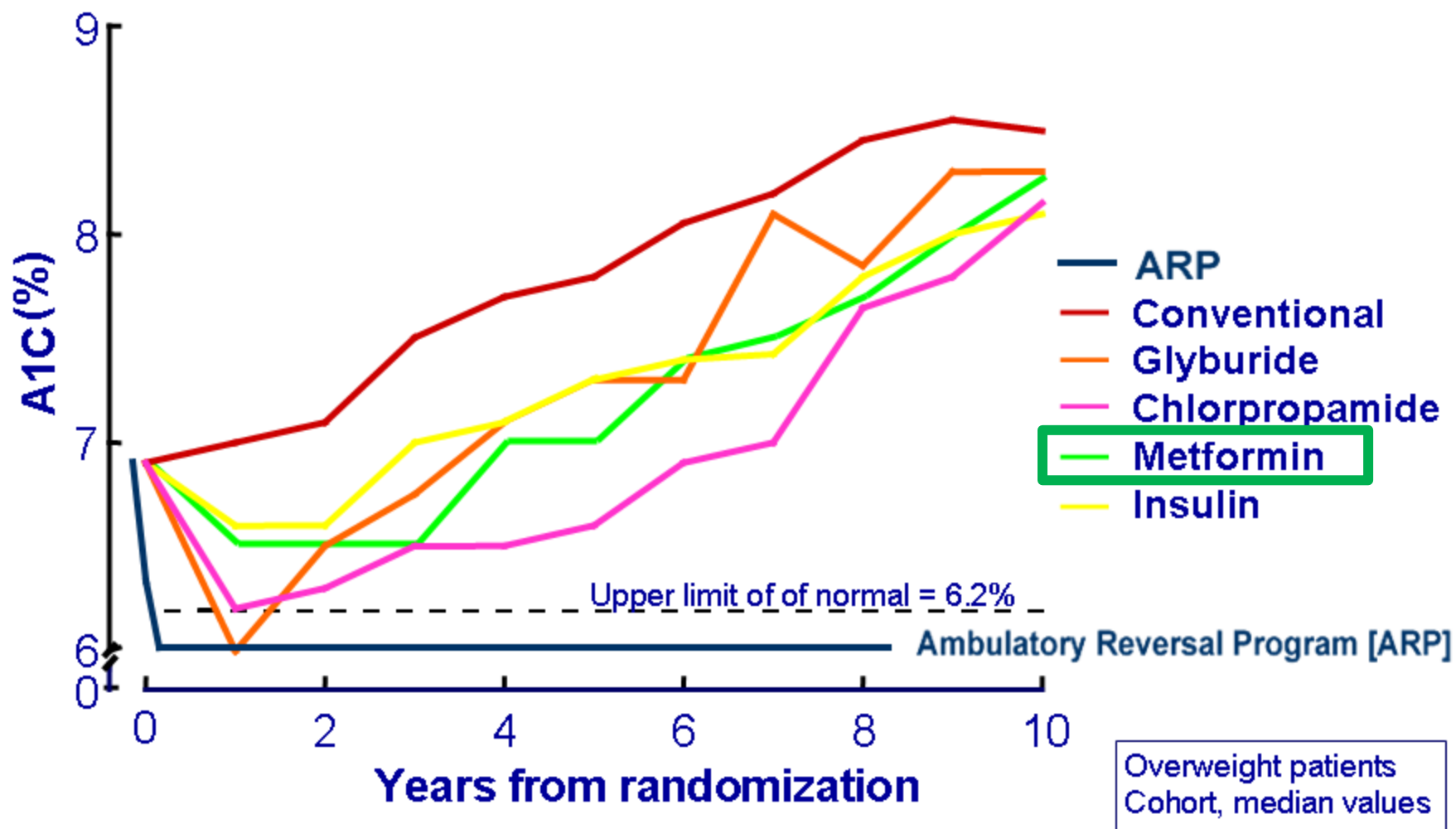


Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [‡]Mit Nutznachweis 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



Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline

Update From the American College of Physicians

Recommendation 1

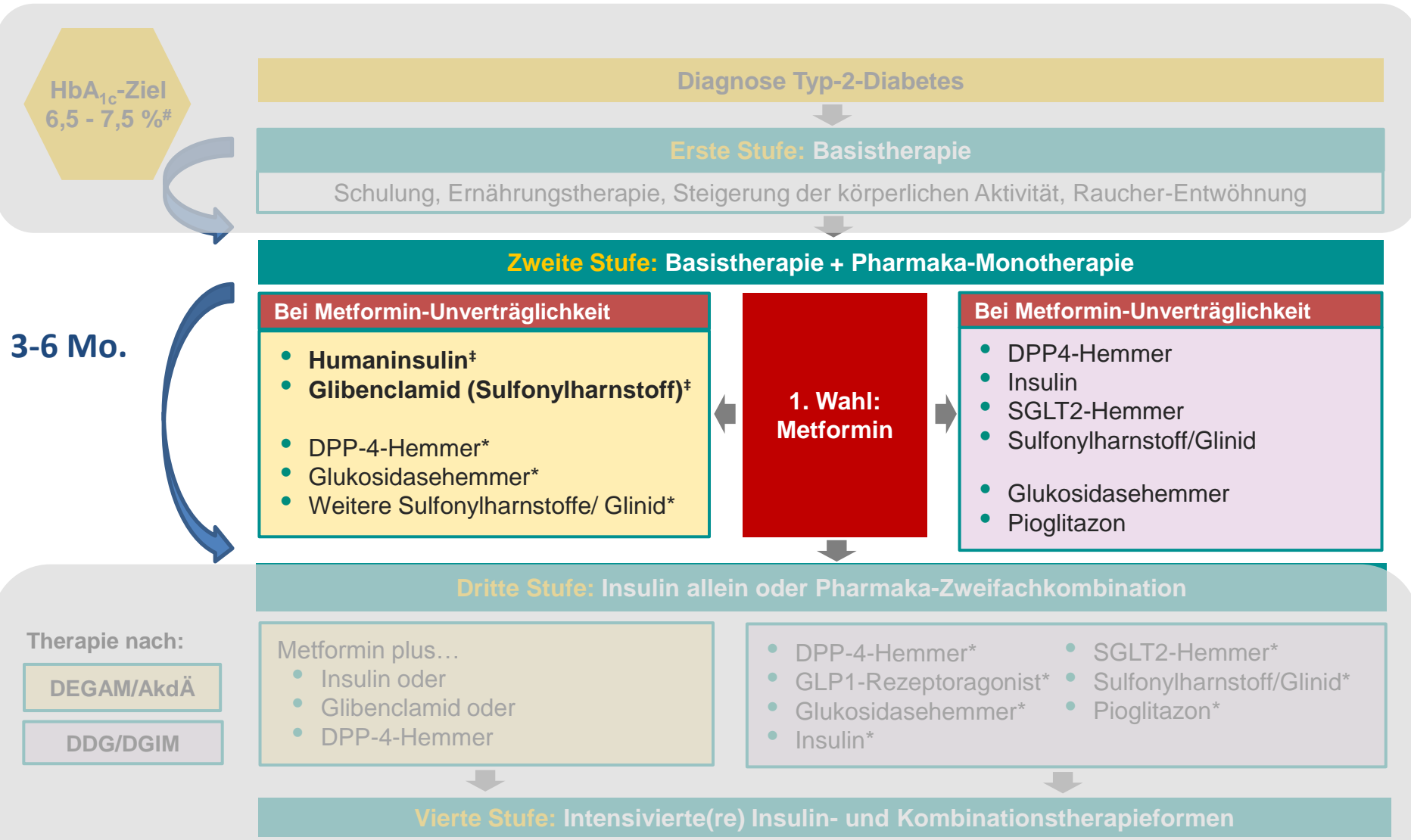
*ACP recommends that clinicians prescribe **metformin** to patients with type 2 diabetes **when pharmacologic therapy is needed** to improve glycemic control. (Grade: **strong** recommendation; moderate-quality evidence)*

Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease

A Systematic Review

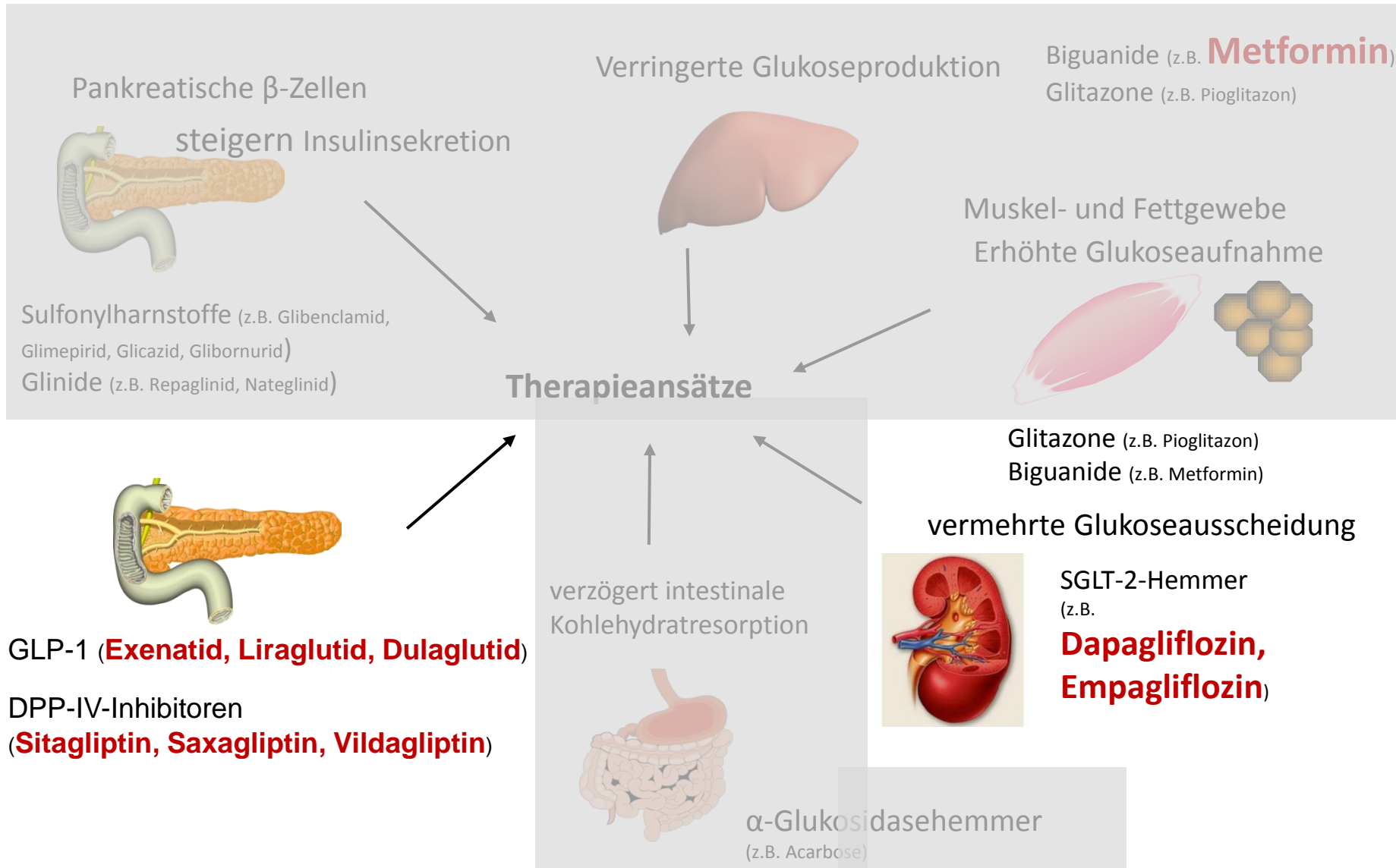
CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Maximal Total Daily Dose, mg
1	≥90	2550
2	60 -<90	2550
3A	45 -<60	2000
3B	30 -<45	1000
4	15 -<30	Do not use
5	<15	Do not use

Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes



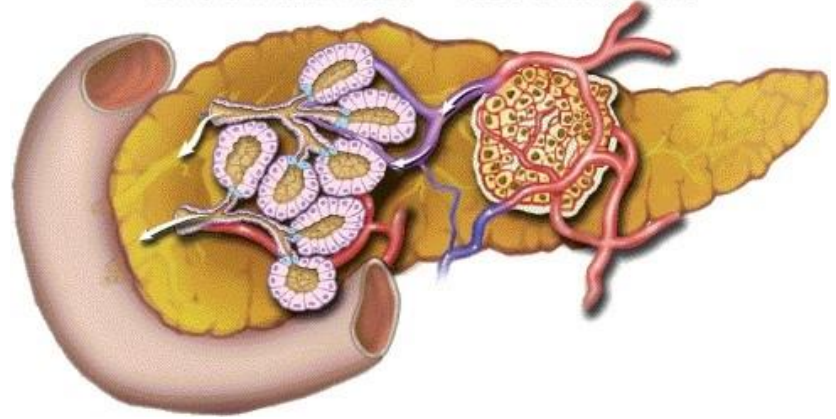
[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [‡]Mit Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien. ^{*}Alphabetische Listung.
Referenz: Modifiziert nach: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen 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



Exocrine
Acinar and duct tissue

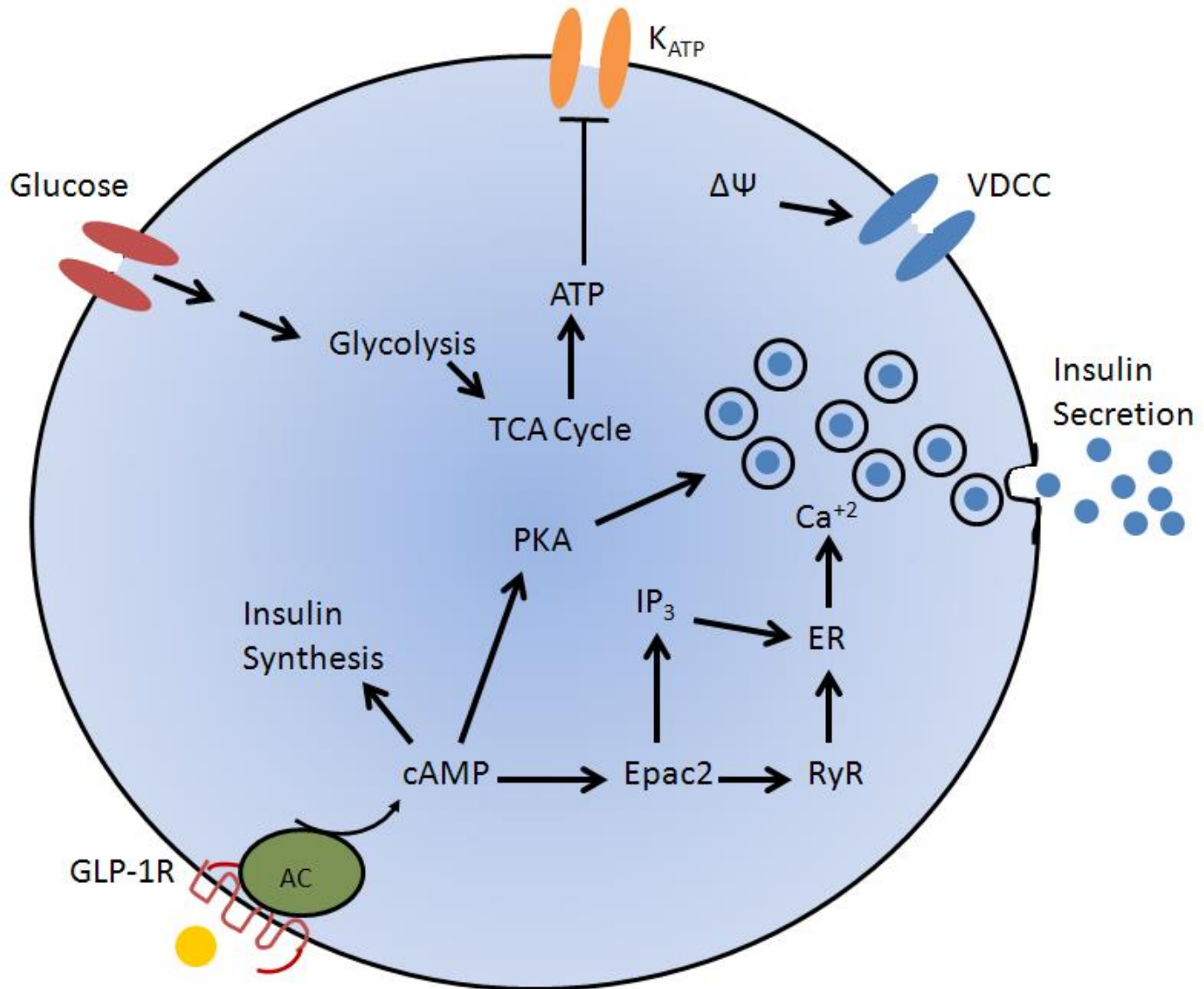
Endocrine
Islets of Langerhans



GLP-1
GIP



β -Cell



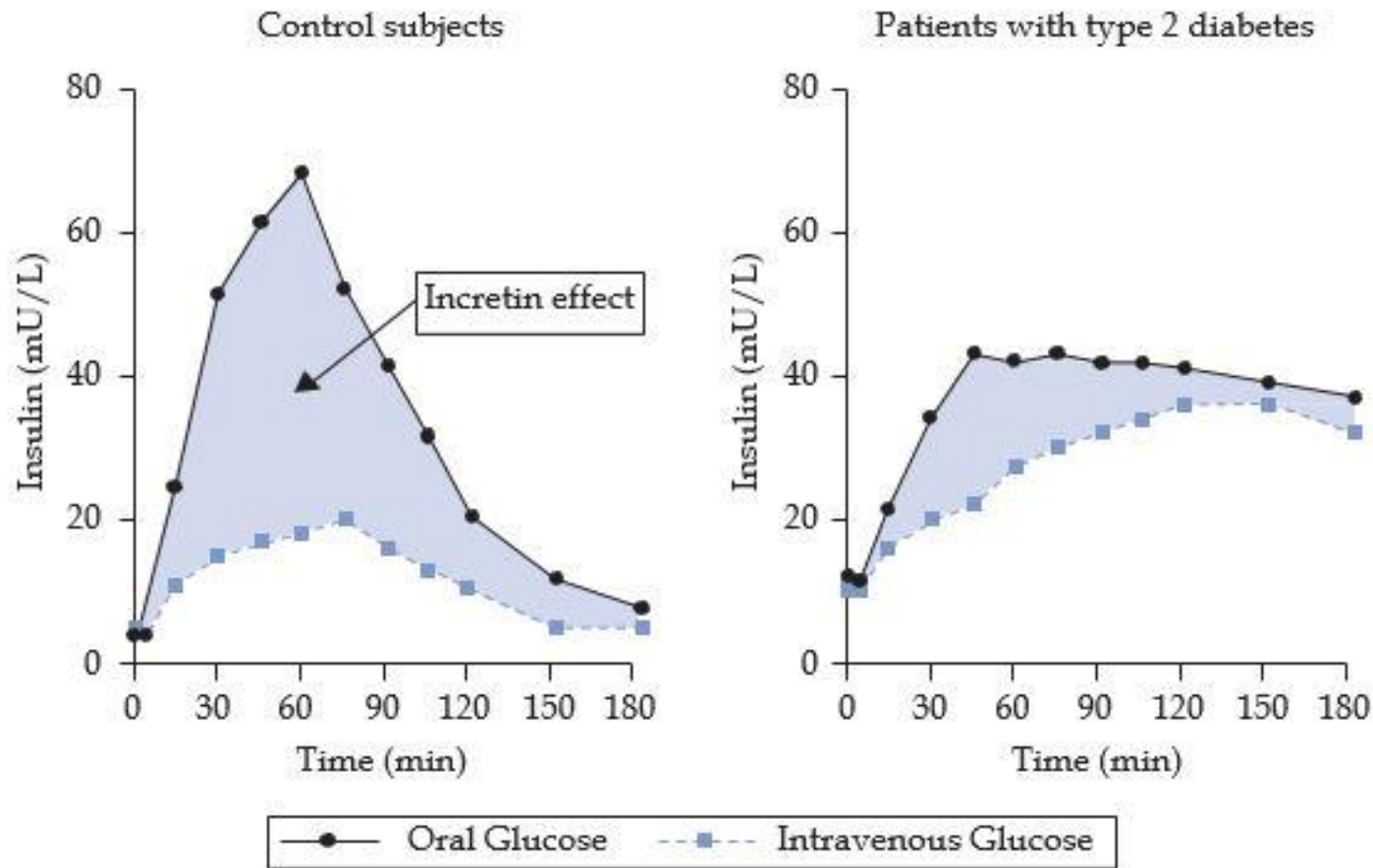


Fig. 6.3 The incretin effect is substantially reduced in type 2 patients. In non-diabetic subjects there is a markedly increased insulin response to oral compared with intravenous glucose (ensuring that the achieved blood glucose levels are the same). This is shown by the shaded area, which is reduced in type 2 subjects. Adapted from Nauck *et al. Diabetologia* 1986;29:46–52

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

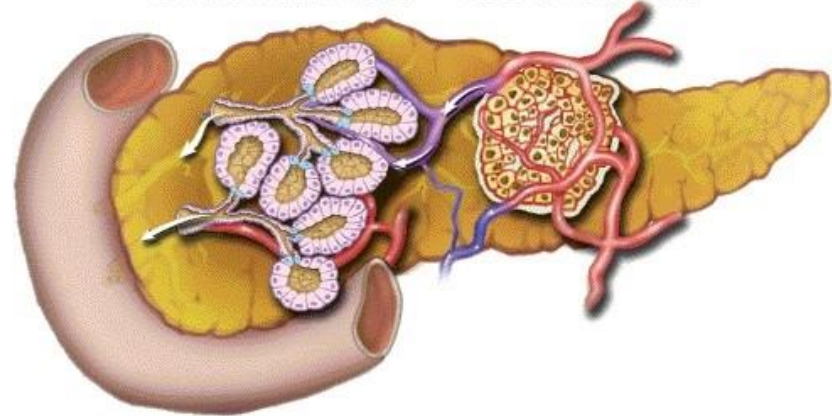


GLP-1-Analoga



Exocrine
Acinar and duct tissue

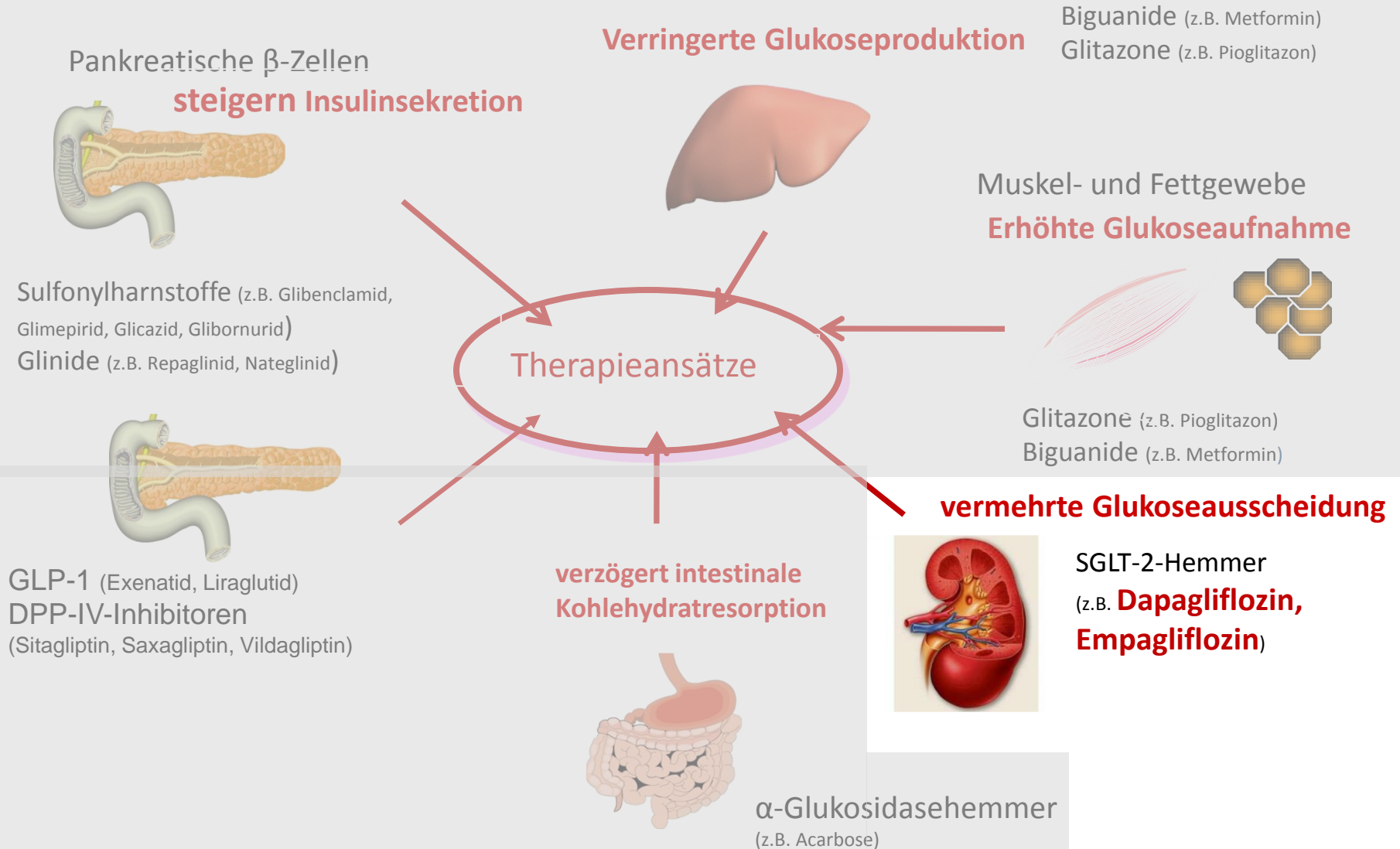
Endocrine
Islets of Langerhans



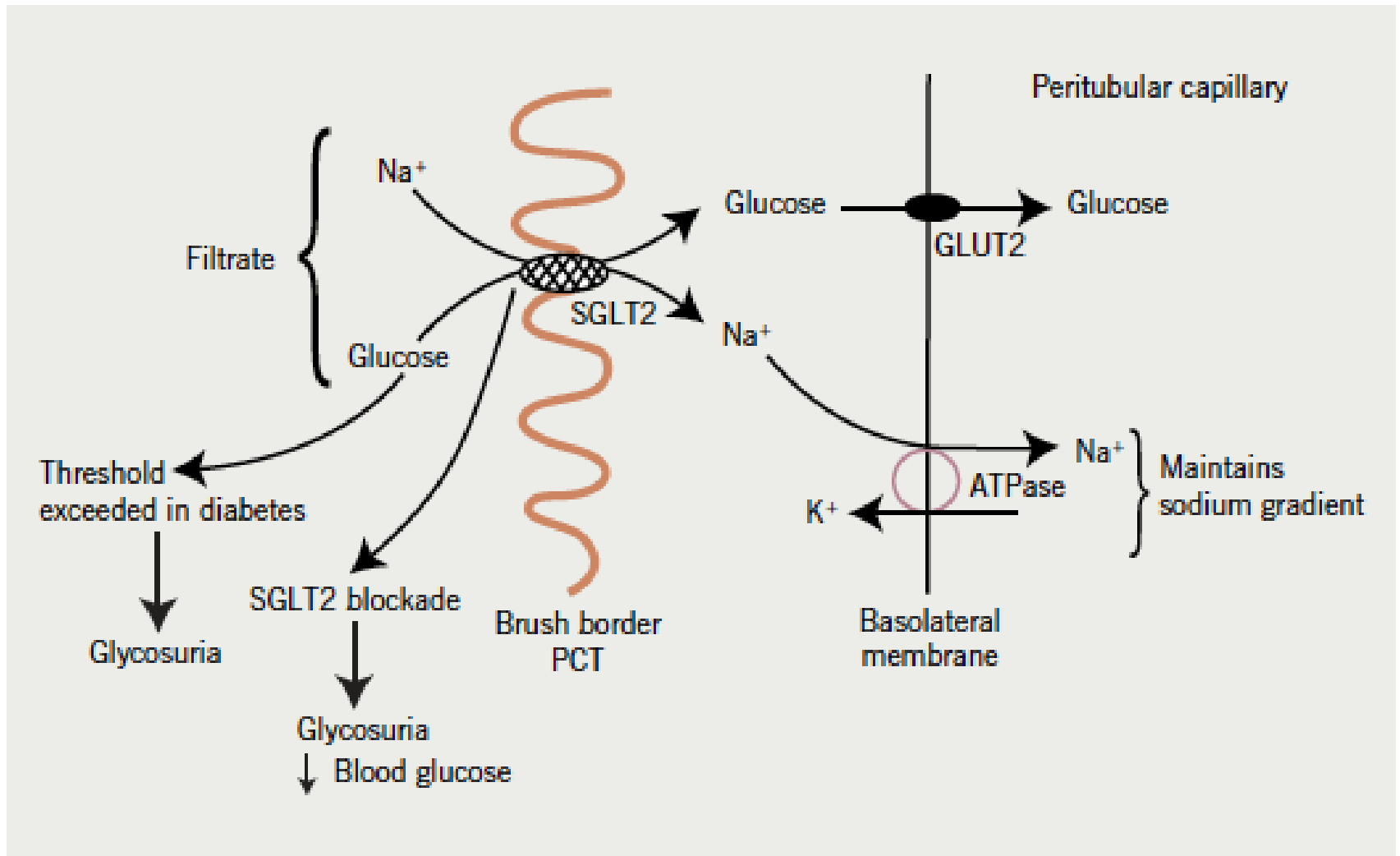
DPP-IV-Hemmer

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

Antidiabetika und ihre Wirkungsweise



Natrium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Hemmer

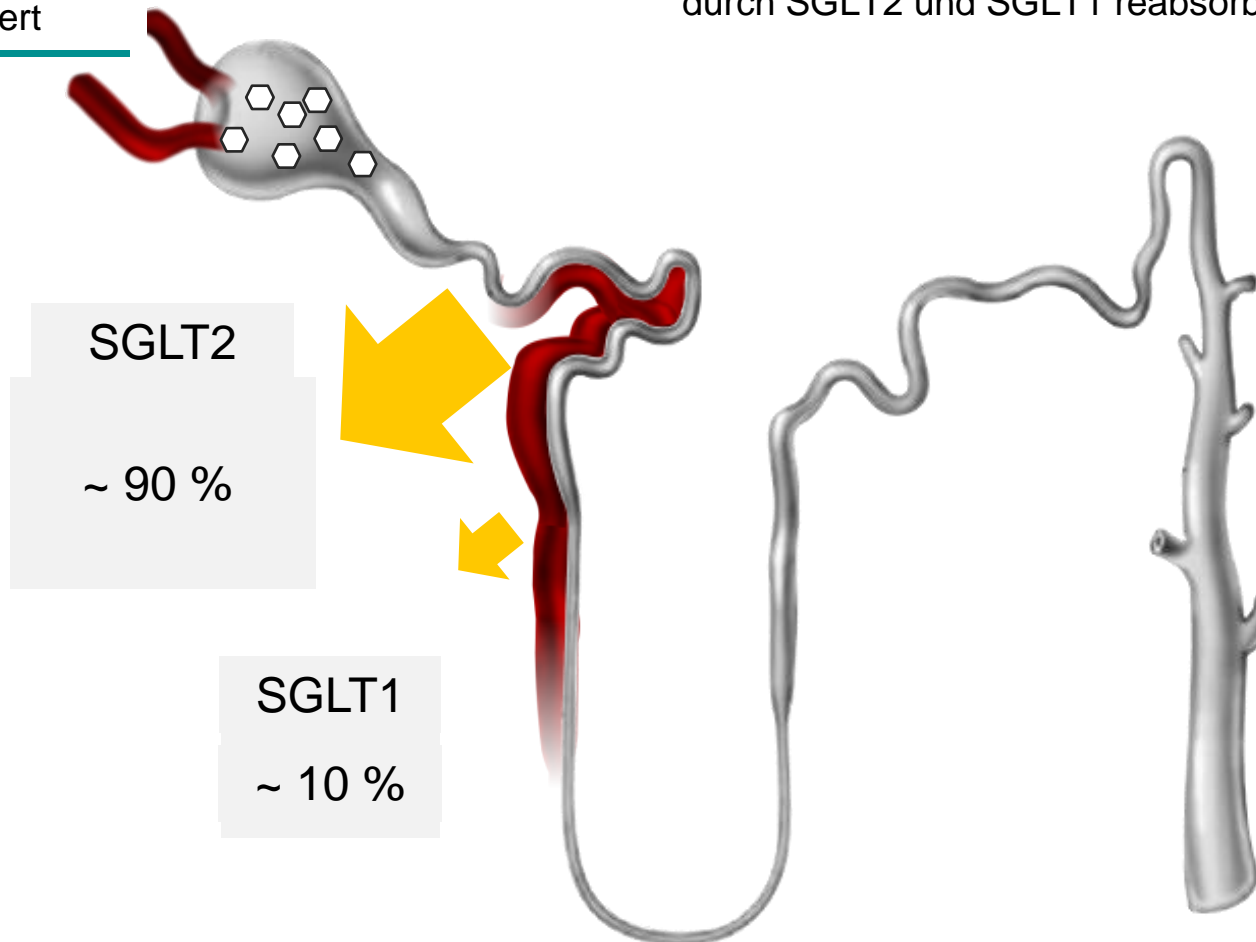


Key: ATP = adenosine triphosphate; GLUT2 = glucose transporter 2

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

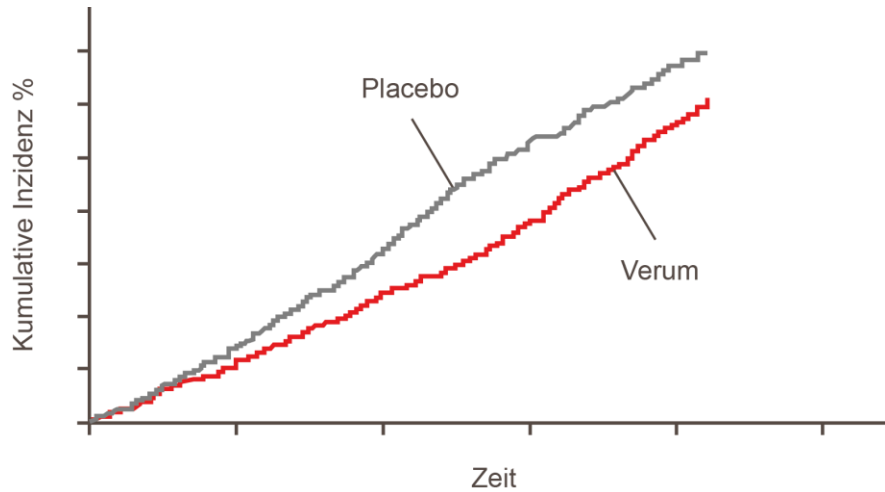
Täglich werden
180 g Glucose
gefiltert

Nahezu die gesamte filtrierte Glucose wird im proximalen Tubulus durch SGLT2 und SGLT1 reabsorbiert.^{1,2}



!!! Orale Antidiabetika sollen gegenüber Placebo nicht nur sicher sondern überlegen sein !!!

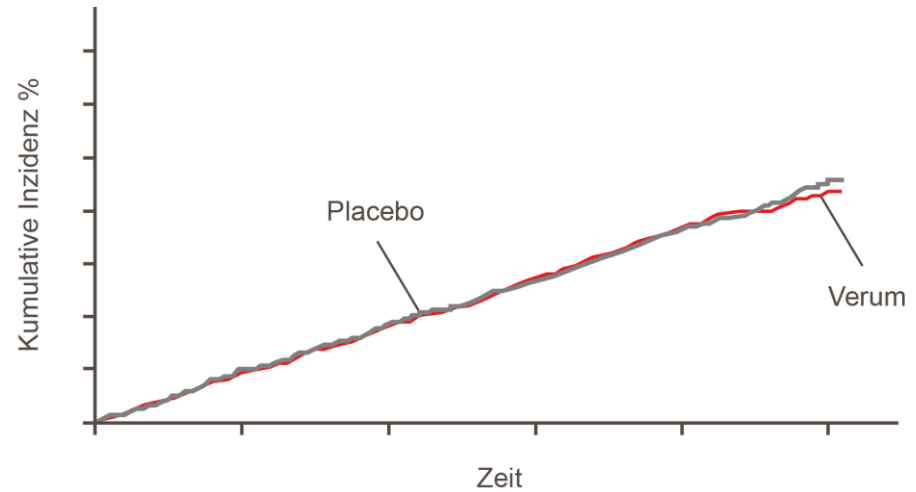
Klinische Überlegenheit



Primäres Ziel:

Reduktion des kardiovaskulären Risikos
(Kardiovaskulärer Benefit)

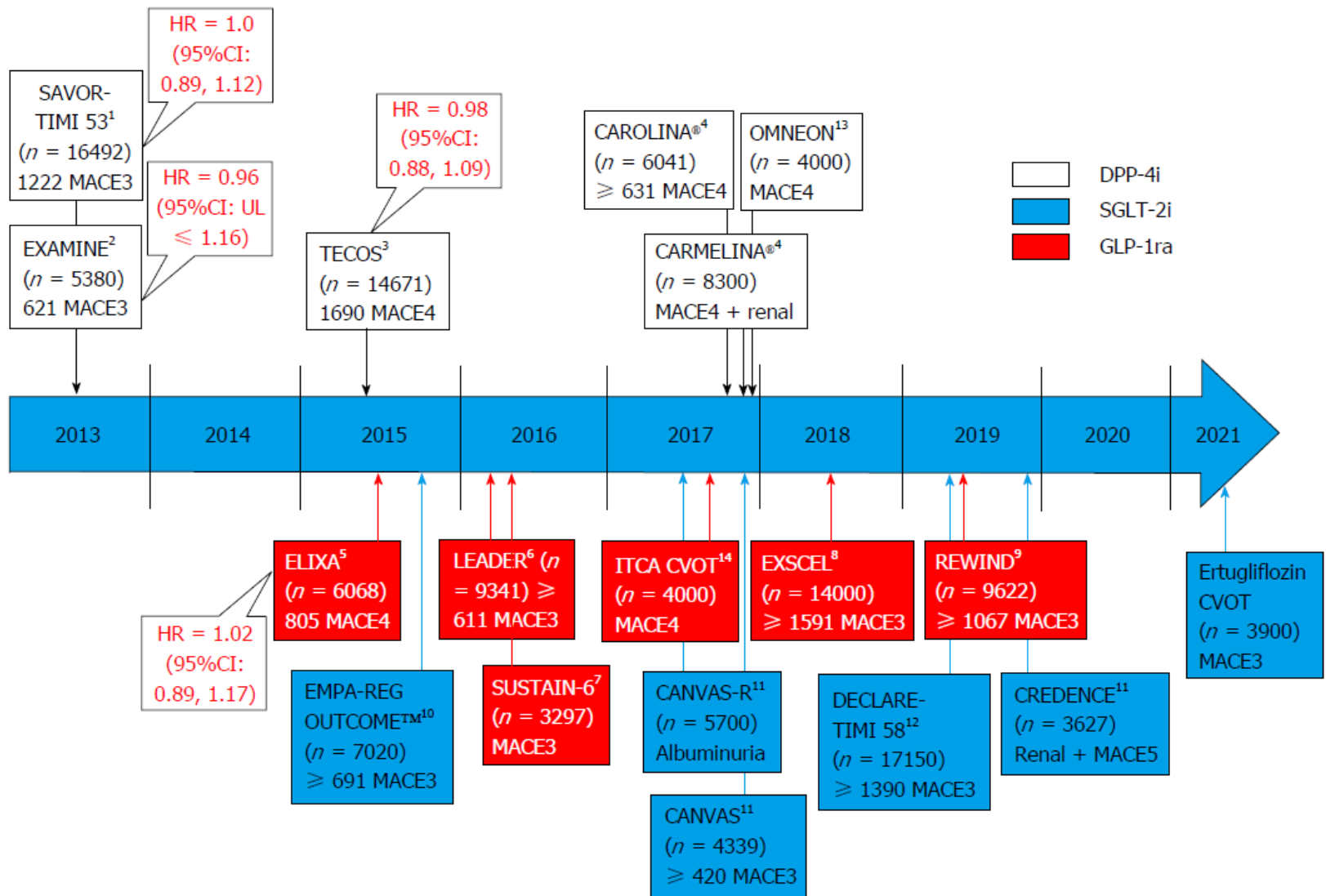
Kardiovaskuläre Sicherheit



Primäres Ziel:

Kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos
(Nicht-Unterlegenheit)

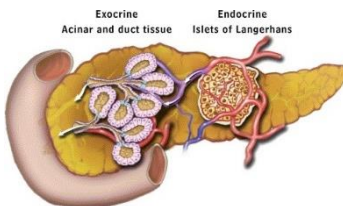
Übersicht kardiovaskulärer Sicherheitsstudien für Antidiabetika



DPP-IV-Hemmer



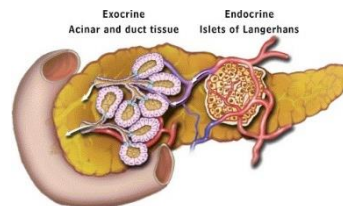
Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Vildagliptin (Onglyza®)
Saxagliptin (Galvus®)



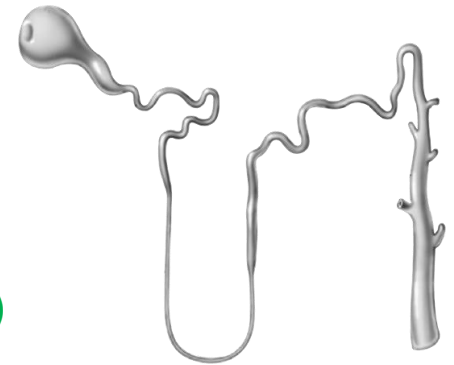
GLP-1-Analoga



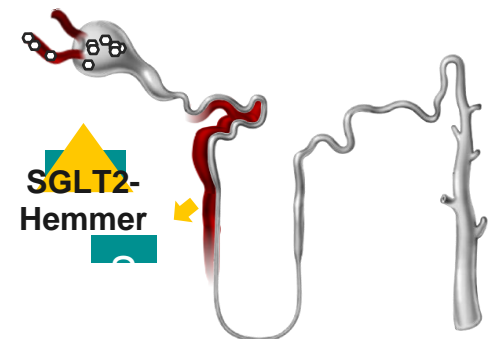
Exenatid (Byetta®, Bydureon®)
Liraglutid (Victoza®)
Dulaglutid (Trulicity®)



SGLT-2-Hemmer



Dapagliflozin (Forxiga®)
Empagliflozin (Jardiance®)



DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	5.384	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin	14.000	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	Liraglutide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

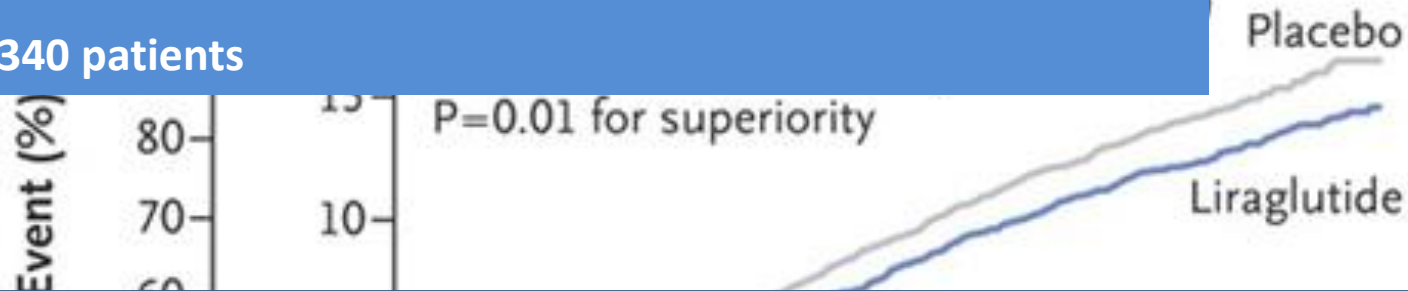
SGLT2-Hemmer			
CANVAS	Canagliflozin	4.410	2009 - abgeschlossen
EMPA-REG	Empagliflozin	7.000	2010 - abgeschlossen
DECLARE	Dapagliflozin	17.150	2013 – (2019)

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	Liraglutide	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.

Months since Randomization

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	Liraglutide	9.340	2010 - abgeschlossen
REWIND	Dulaglutide	9.622	2010 – (2019)
SUBSTAIN-6	Semaglutide	3.260	2013 - abgeschlossen

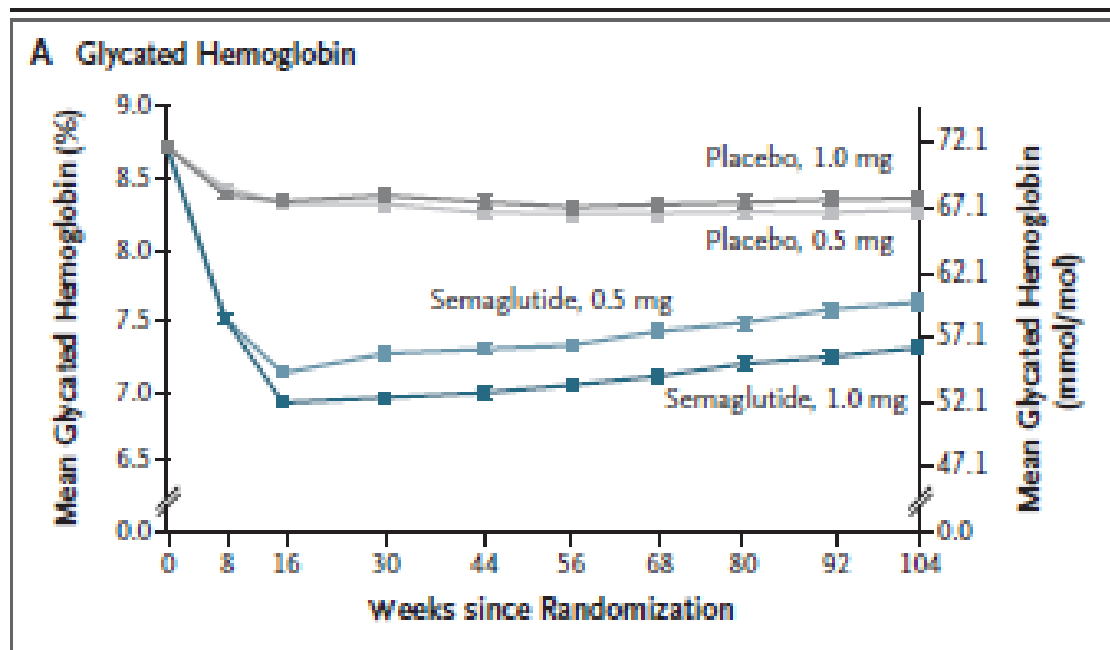
Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators*

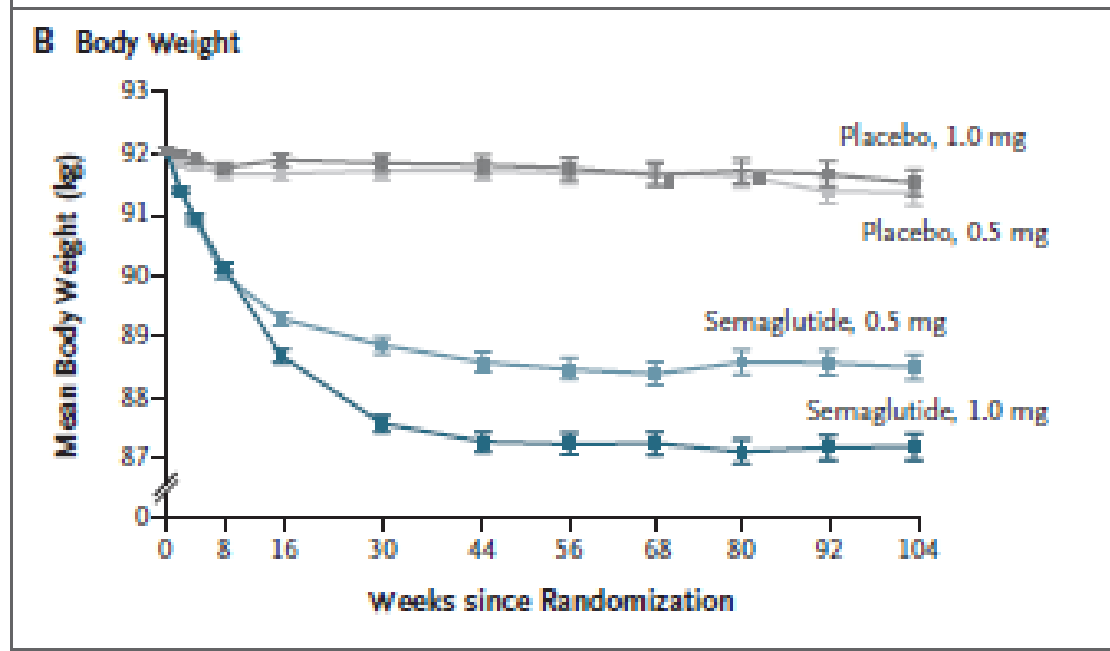
CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk, the rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo, an outcome that confirmed the noninferiority of semaglutide. (Funded by Novo Nordisk; SUSTAIN-6 ClinicalTrials.gov number, NCT01720446.)

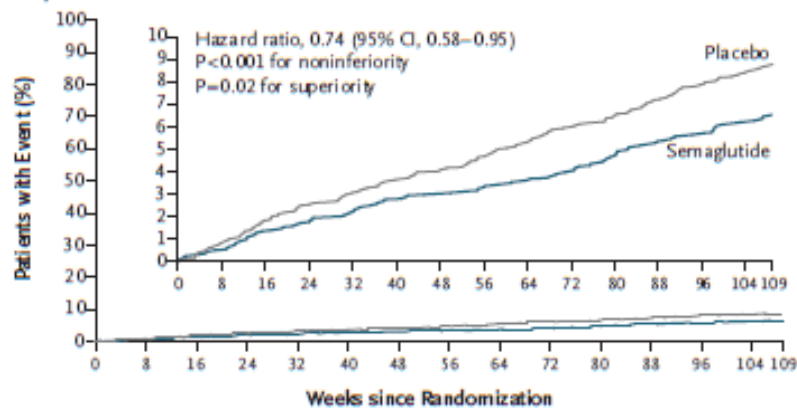
HbA1c



Gewicht
(kg)



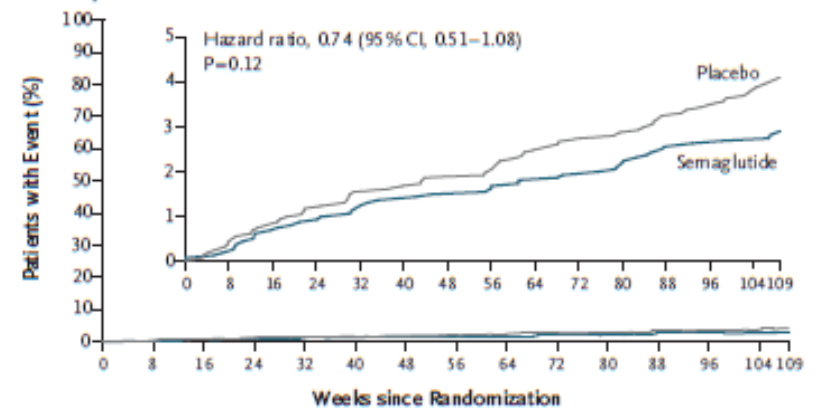
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

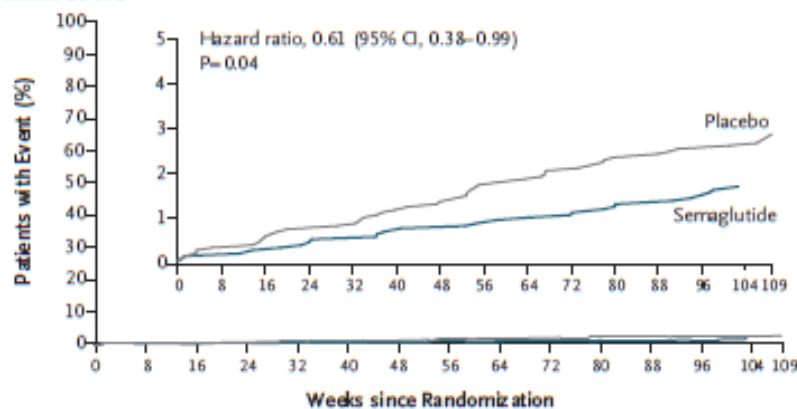
B Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543

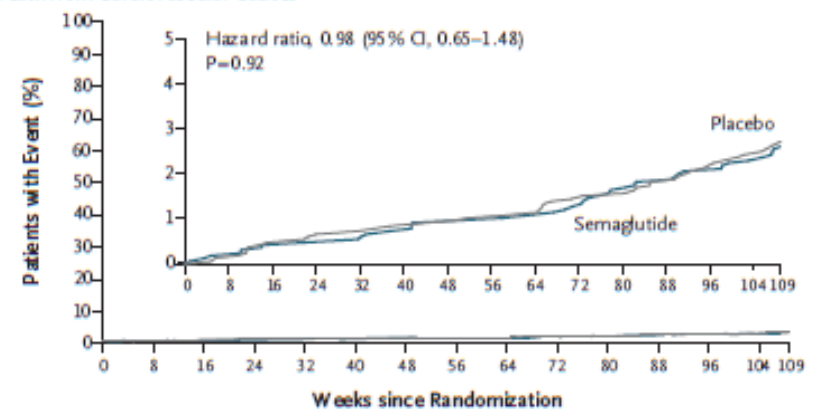
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558

D Death from Cardiovascular Causes

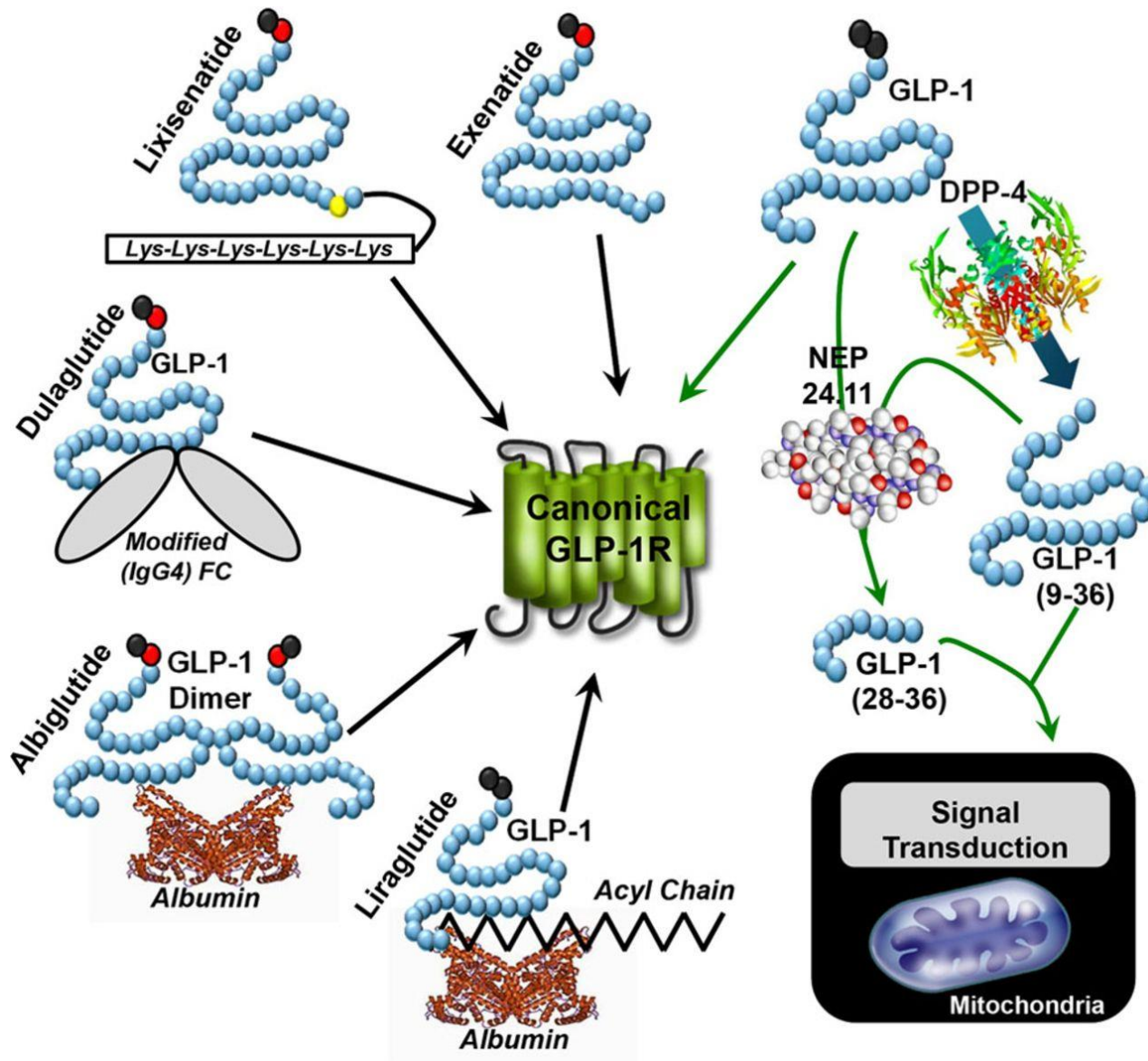


No. at Risk

Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566
Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579

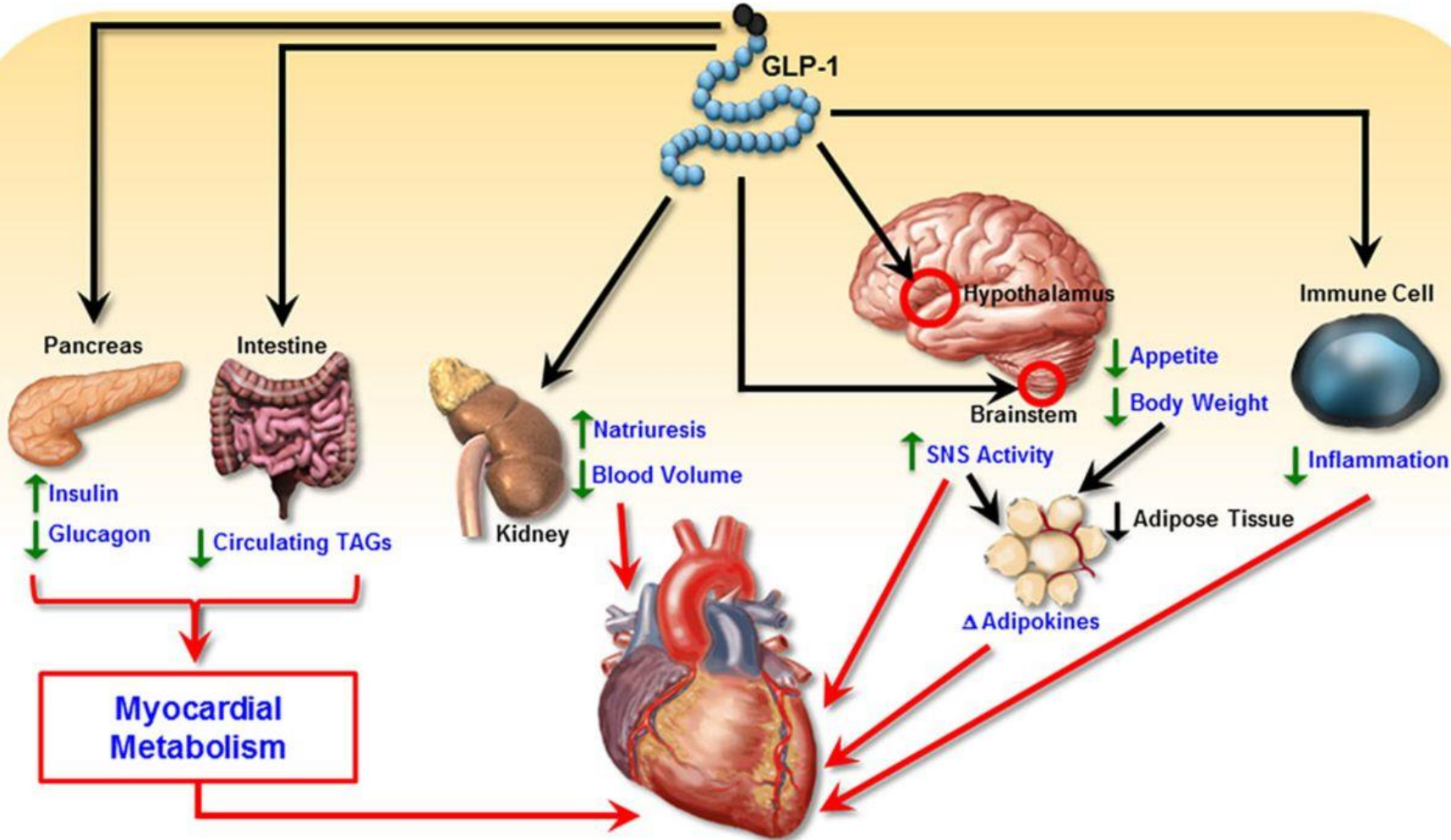
Figure 1. Cardiovascular Outcomes.

Shown are Kaplan–Meier plots of the primary outcome (a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), nonfatal myocardial infarction (Panel B), nonfatal stroke (Panel C), and death from cardiovascular causes (Panel D). The trial included a planned observation period of 109 weeks for all patients (a 104-week treatment period with a 5-week follow-up period). In Panel C, there were no events in the semaglutide group after week 104. Insets show the same data on an expanded y axis.



Ussher JR et Ducker DJ, *Circulation Research*. 2014;114:1788-1803

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) enzymatic cleavage, GLP-1 metabolites, and GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists. Primary biological actions of GLP-1 pertain to the 30-amino acid GLP-1(7–36), which acts on the canonical G-protein-coupled GLP-1R to mediate its effects. However, GLP-1 is rapidly cleaved via dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) into GLP-1(9–36), which may exhibit its own distinct biological activity, potentially through direct effects on the mitochondria or incompletely identified signal transduction mechanisms. Both these forms of GLP-1 may also be cleaved via neutral endopeptidase (NEP) 24.11, generating multiple carboxyterminal fragments including the 9-amino acid GLP-1(28–36), which may undergo internalization into cells and target the mitochondria. In contrast, clinically used GLP-1R agonists are DPP-4-resistant and transduce their actions through the canonical GLP-1R.



Healthy Heart

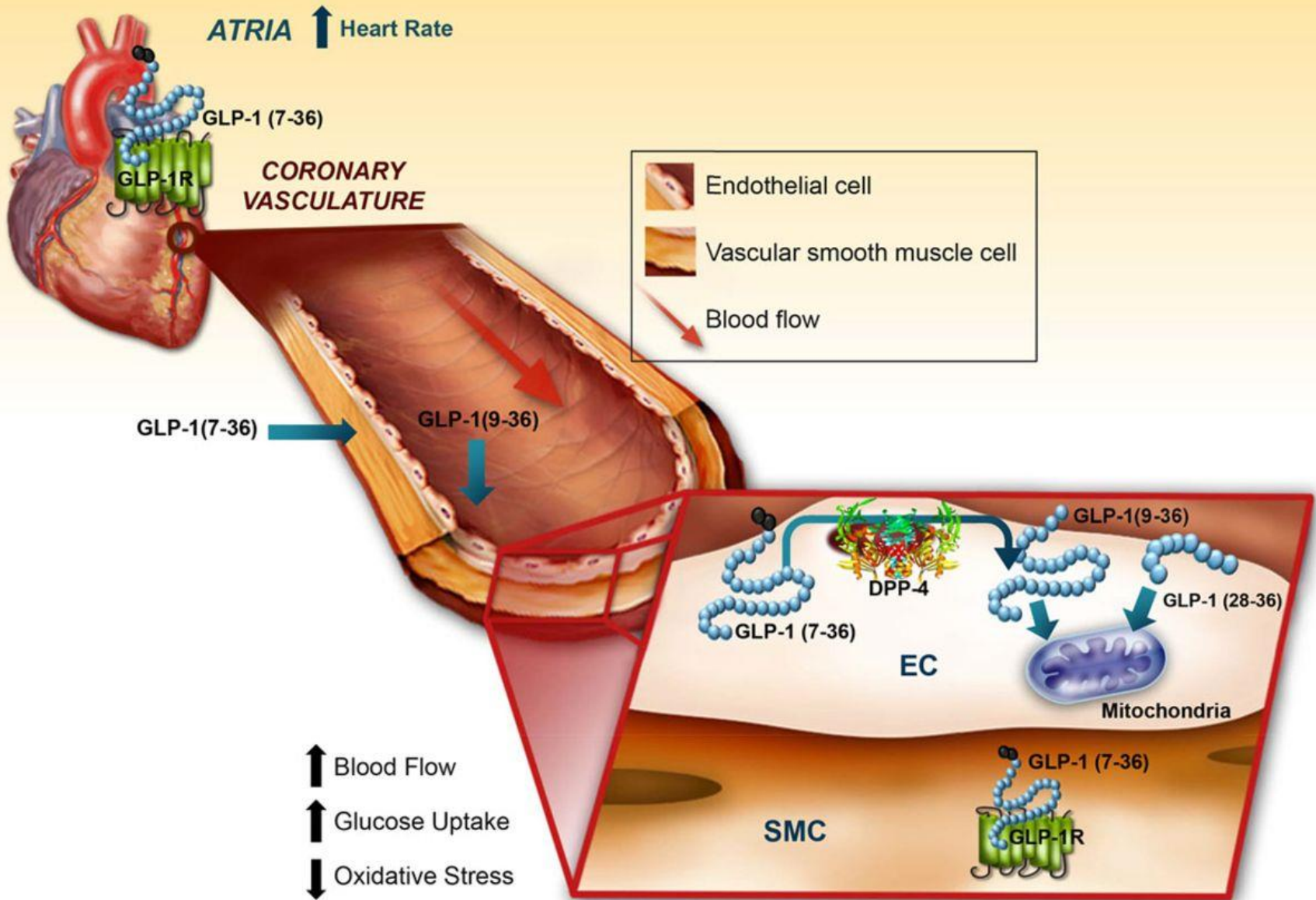
- ↑ Glucose Utilization
- ↓ Fatty Acid Utilization
- ↑ Coronary Flow
- ↑ Heart Rate

Ischemic Heart

- ↑ Glucose Utilization
- ↓ Fatty Acid Utilization
- ↓ Infarct Size
- ↑ Coronary Flow
- ↑ LV Ejection Fraction
- ↑ Myocardial Salvage Index

Failing Heart

- ↑ Glucose Utilization
- ↑ Coronary Flow
- ↑ LV Ejection Fraction
- ↑ Myocardial Oxygen Consumption



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	Liraglutide	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

B Death from Cardiovascular Causes



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

B Death from Cardiovascular Causes



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.

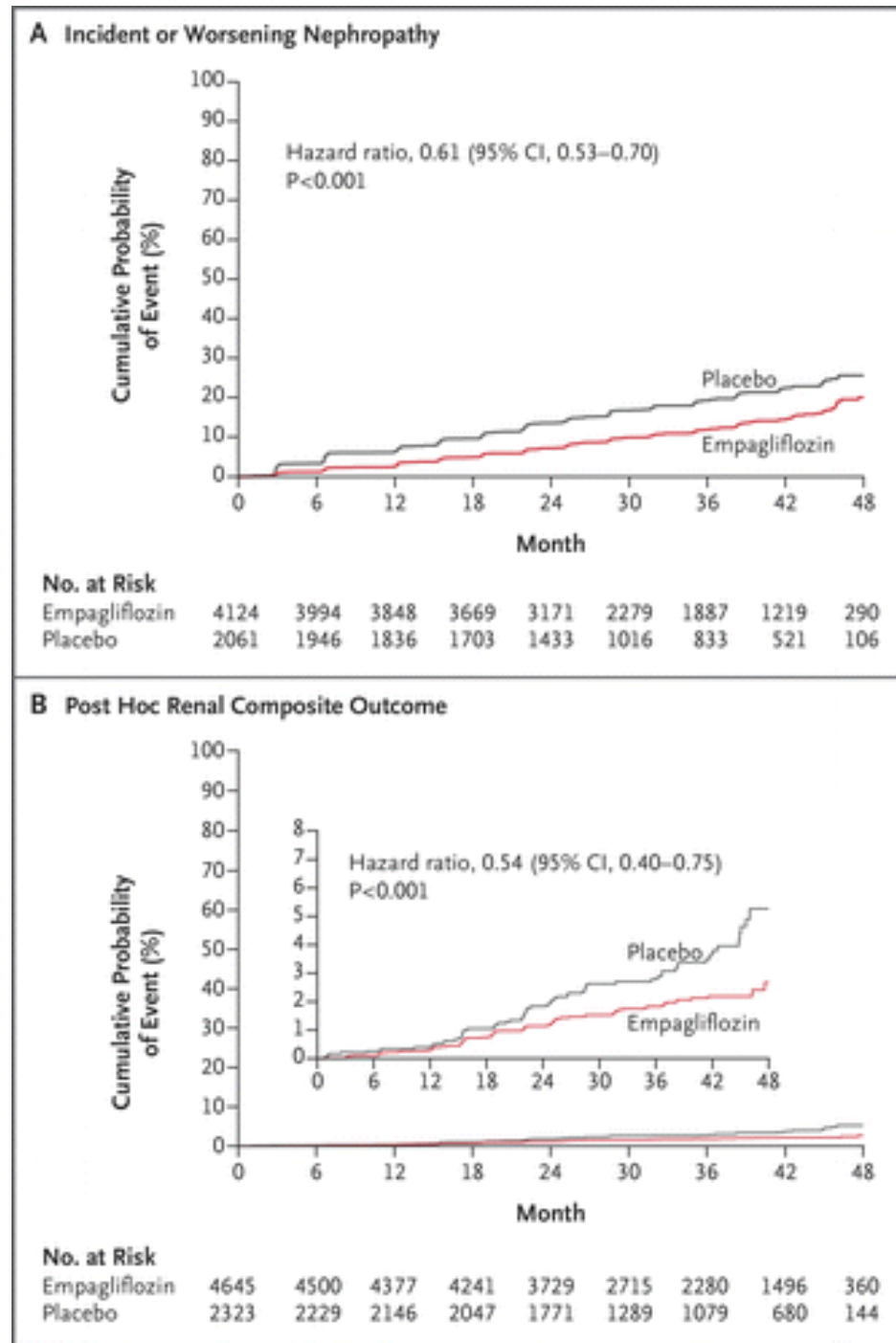
N Engl J Med 373:2117-2128, Nov. 2015

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](#)

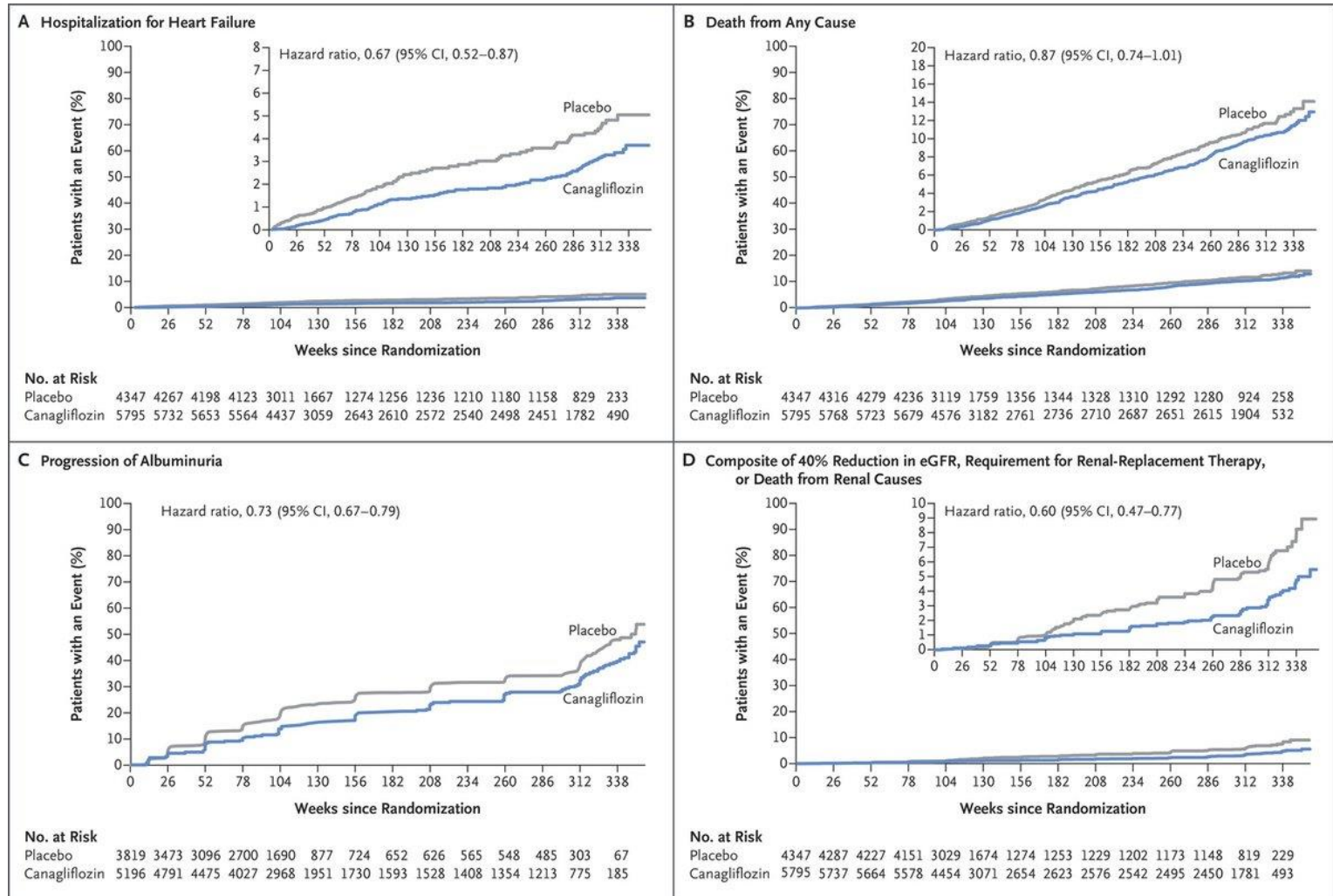


DPP-4-Hemmer	Substanz	Patienten	Dauer (Beginn)
SAVOR	Saxagliptin	16.492	2010 – abgeschlossen
EXAMINE	Alogliptin	kein CV-Benefit	2009 - abgeschlossen
TECOS	Sitagliptin		2008 - abgeschlossen
CAROLINA	Linagliptin	6.000	2010 – (2018)
CARMELINA	Linagliptin	8.300	2013 – (208)

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

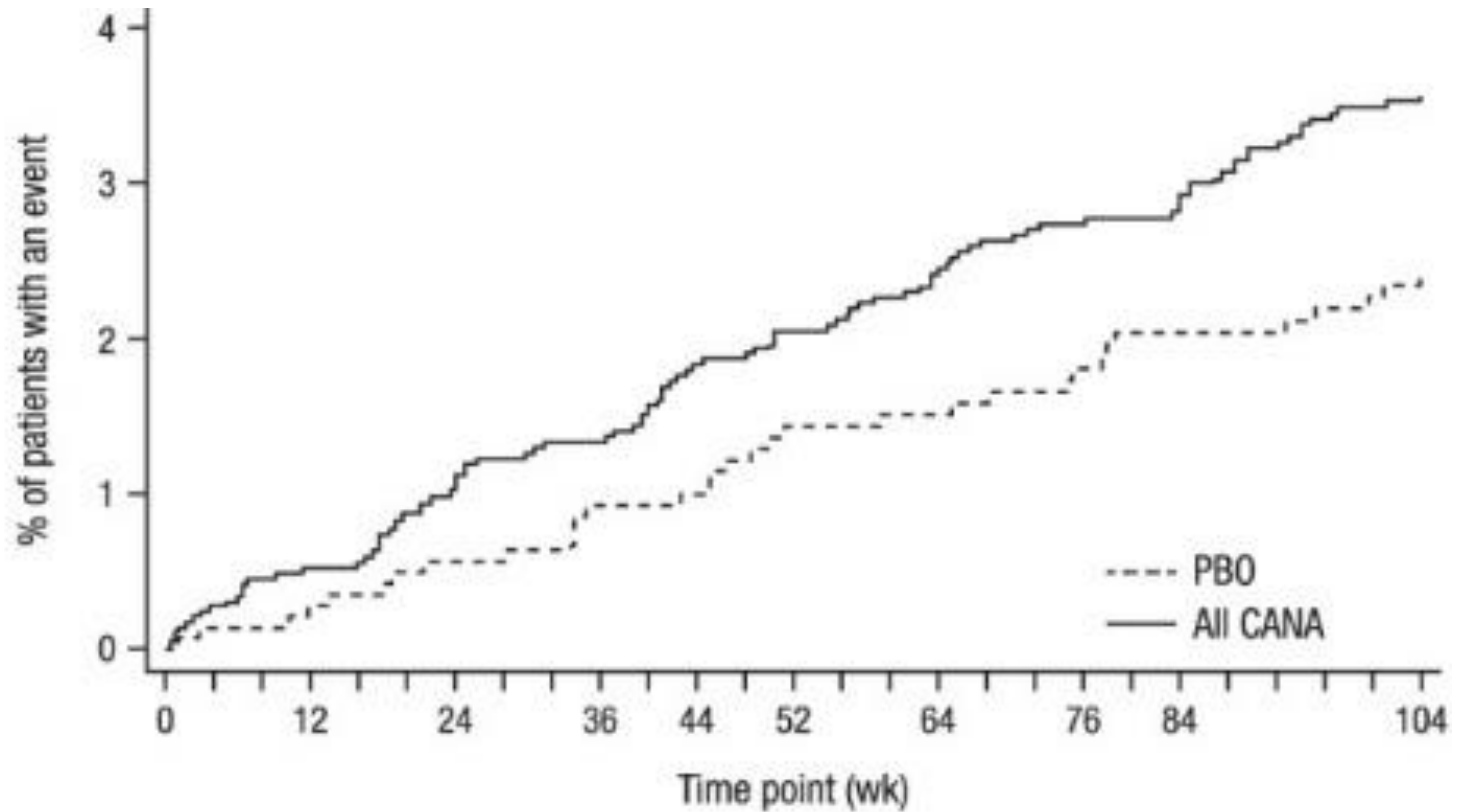
SGLT2-Hemmer			
CANVAS	Canagliflozin	4.410	2009 - abgeschlossen
EMPA-REG	Empagliflozin	7.000	2010 - abgeschlossen
DECLARE	Dapagliflozin	17.150	2013 – (2019)

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.

Frakturrisiko Canagliflocin



Patients, n	0	12	24	36	44	52	64	76	84	104
PBO	1441	1417	1391	1372	1365	1349	1330	1303	1287	1240
All CANA	2886	2845	2804	2775	2750	2727	2684	2645	2613	2517

Euglykämische diabetische Ketoazidose

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

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

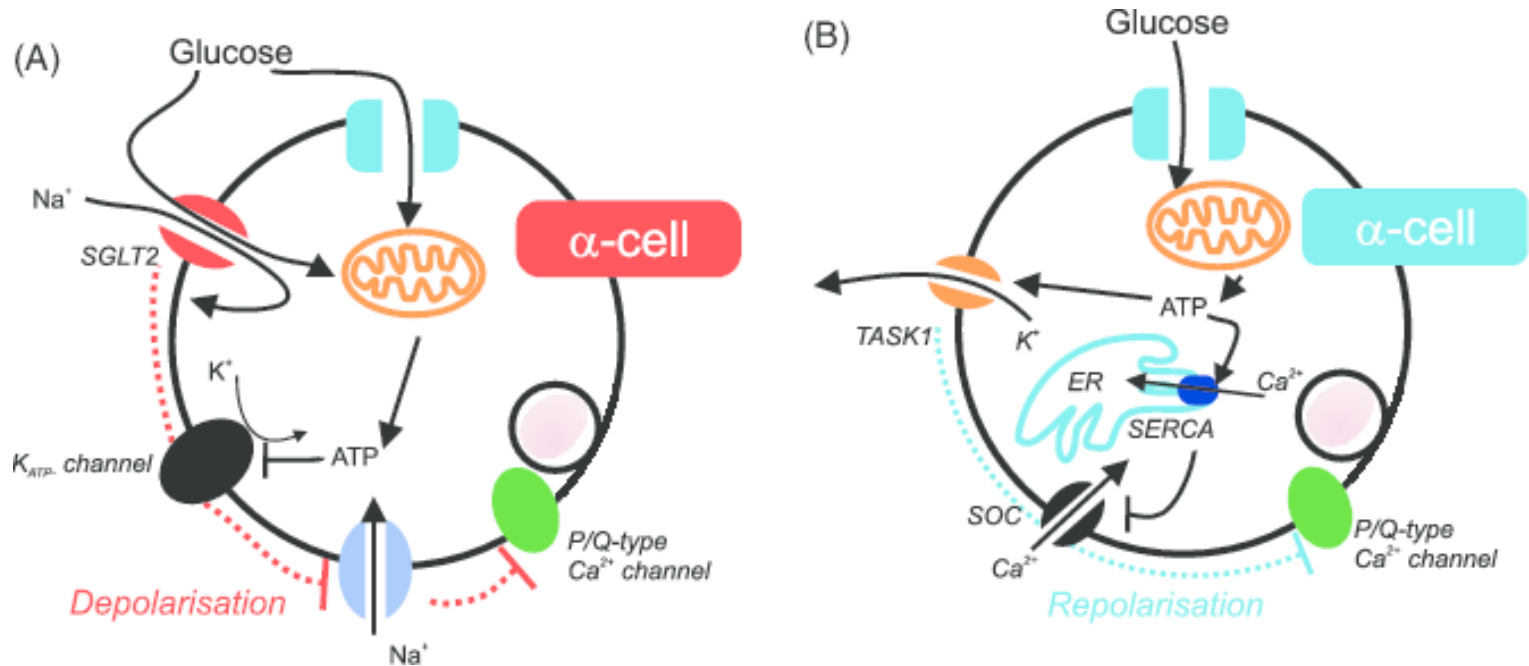
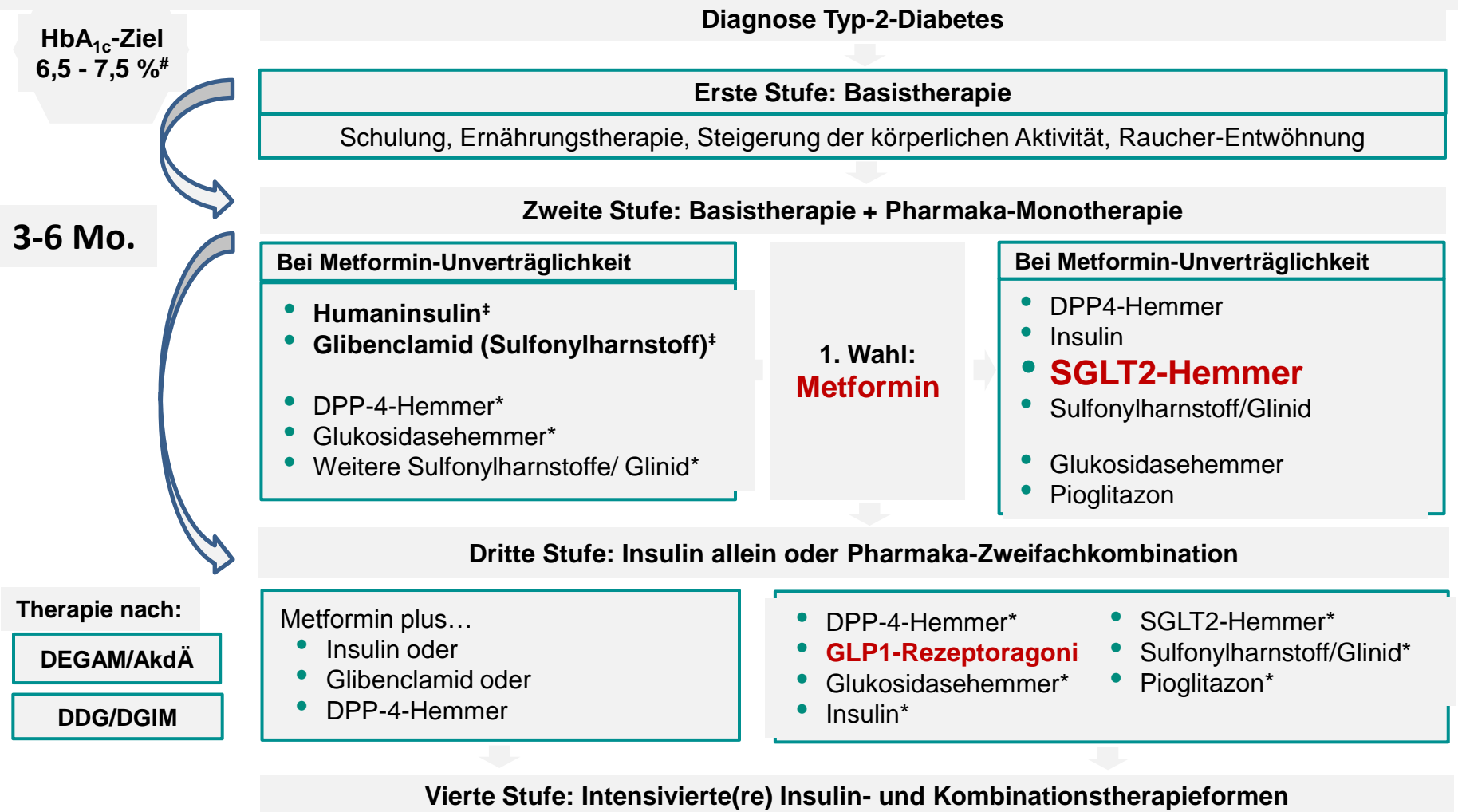


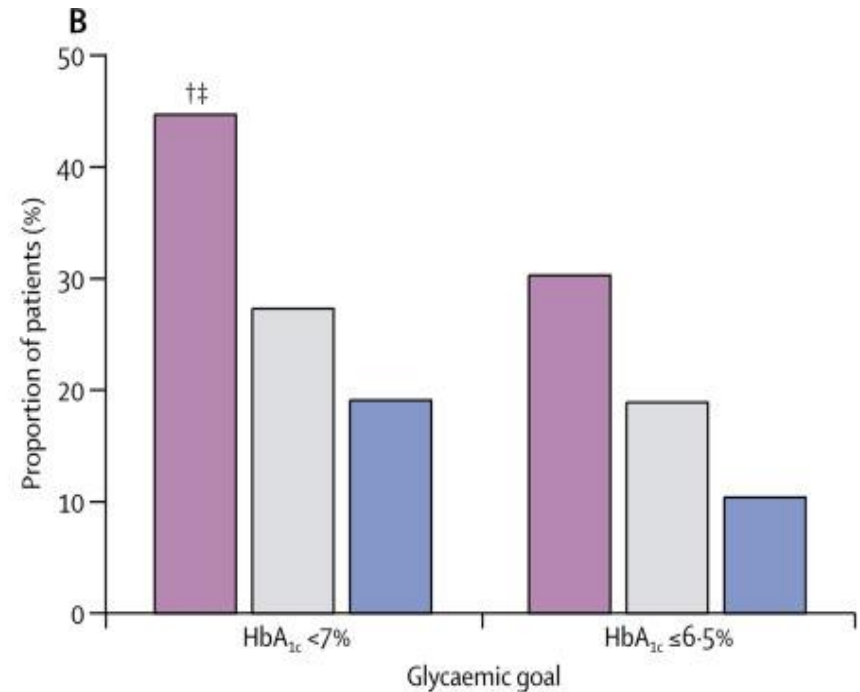
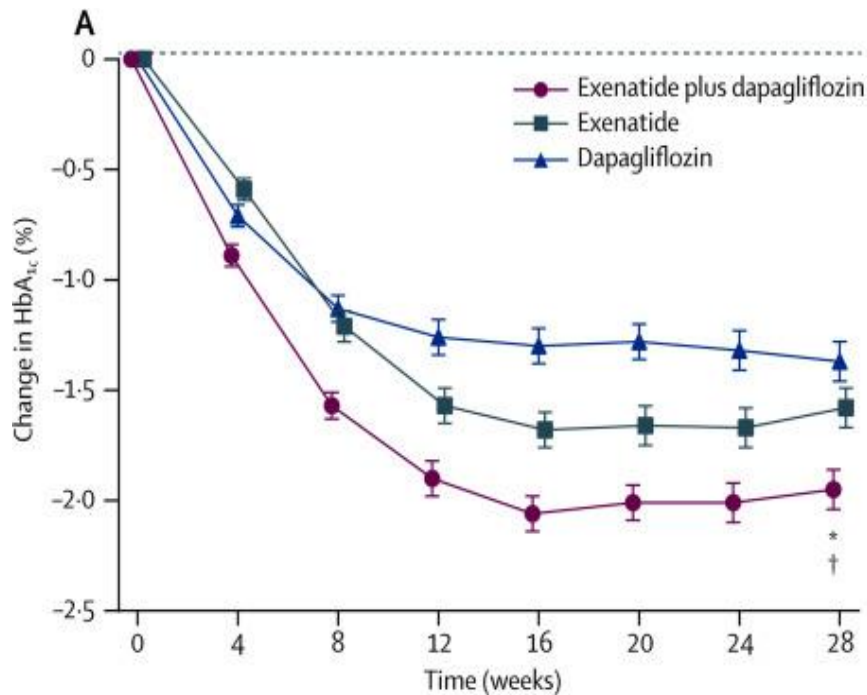
Figure 1. The glucose control of glucagon secretion from α -cells via intrinsic mechanisms. (A) K_{ATP} channels and SGLT2 depolarize the cell, decreasing action potential height and therefore P/Q activity. This results in reduced glucagon secretion. (B) TASK1 and store-operated channels (SOC) have been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

Dreifach-Therapie (kein Insulin)



[#]Übergang zur nächsten Therapiestufe, wenn HbA_{1c}-Wert nach 3-6 Monaten nicht erreicht ist. [†]Mit Nutznachweis 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



Typ-2-Diabetes-Therapie

(kardiovaskuläre Aspekte)



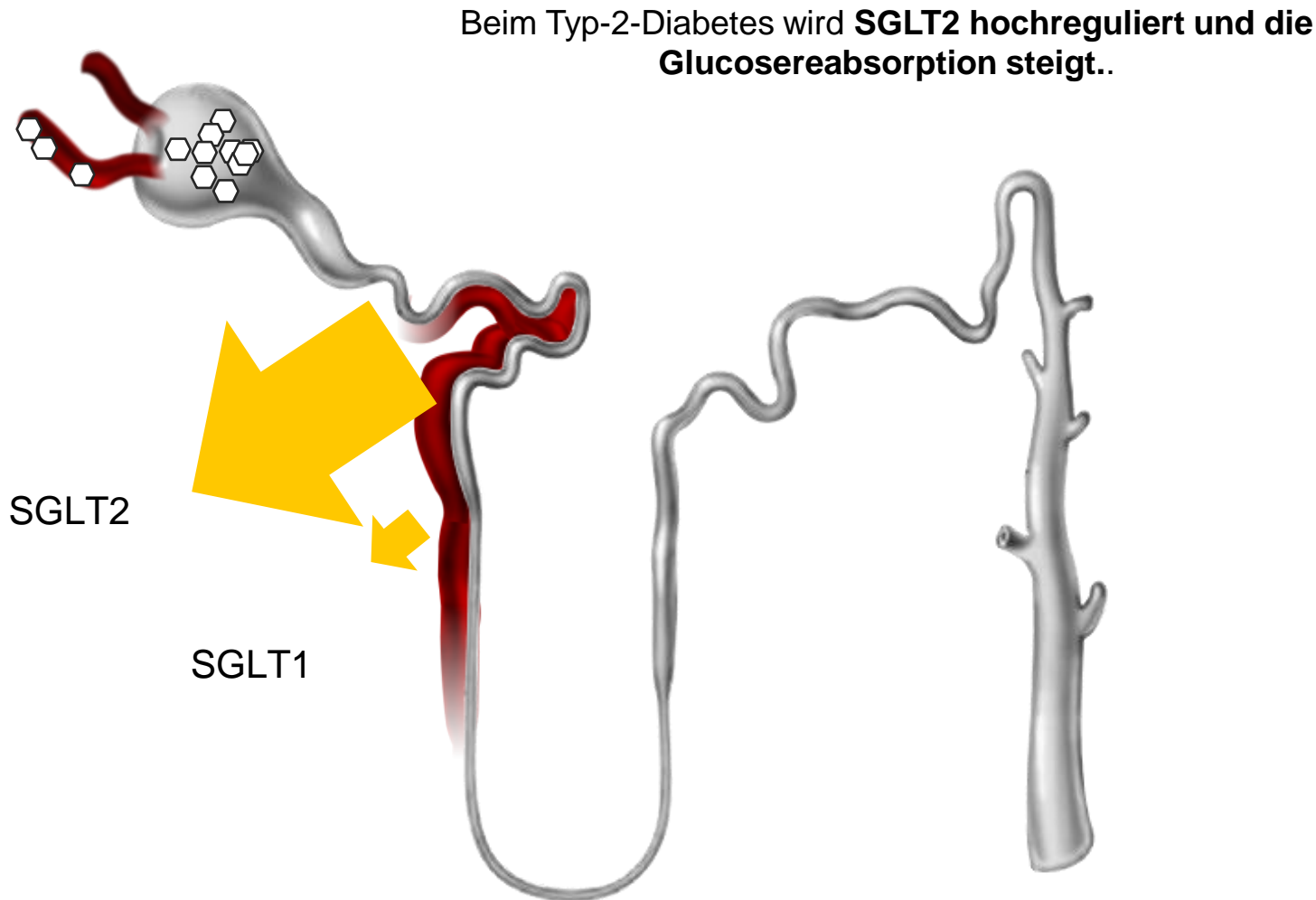
Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

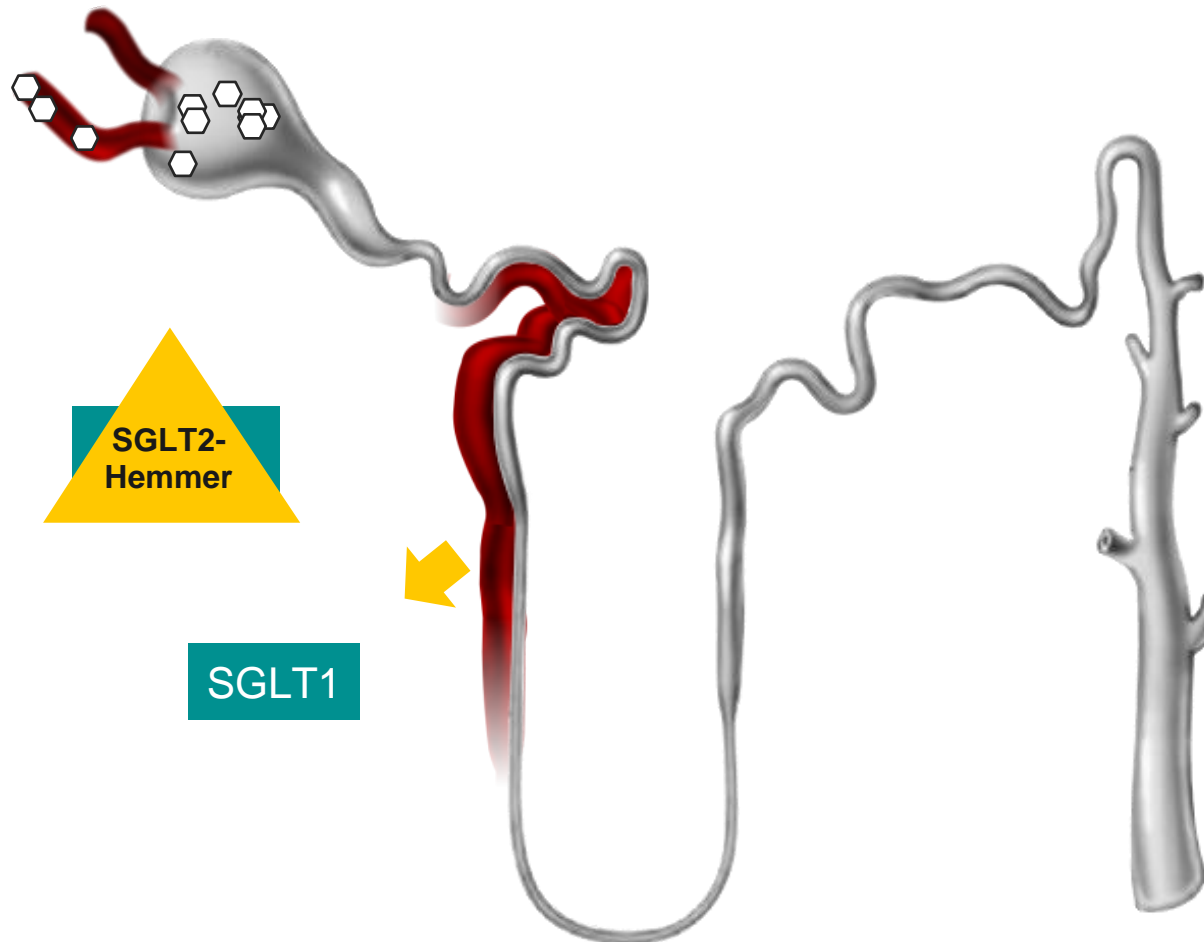
*Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum*

www.endo-bochum.de

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



SGLT2-Hemmer senken den Schwellenwert für die Glucoseausscheidung und führen zum Absinken des Blutzuckerspiegels



SGLT = natriumabhängiger Glucosetransporter.

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

Übersicht kardiovaskulärer Sicherheitsstudien für Antidiabetika

