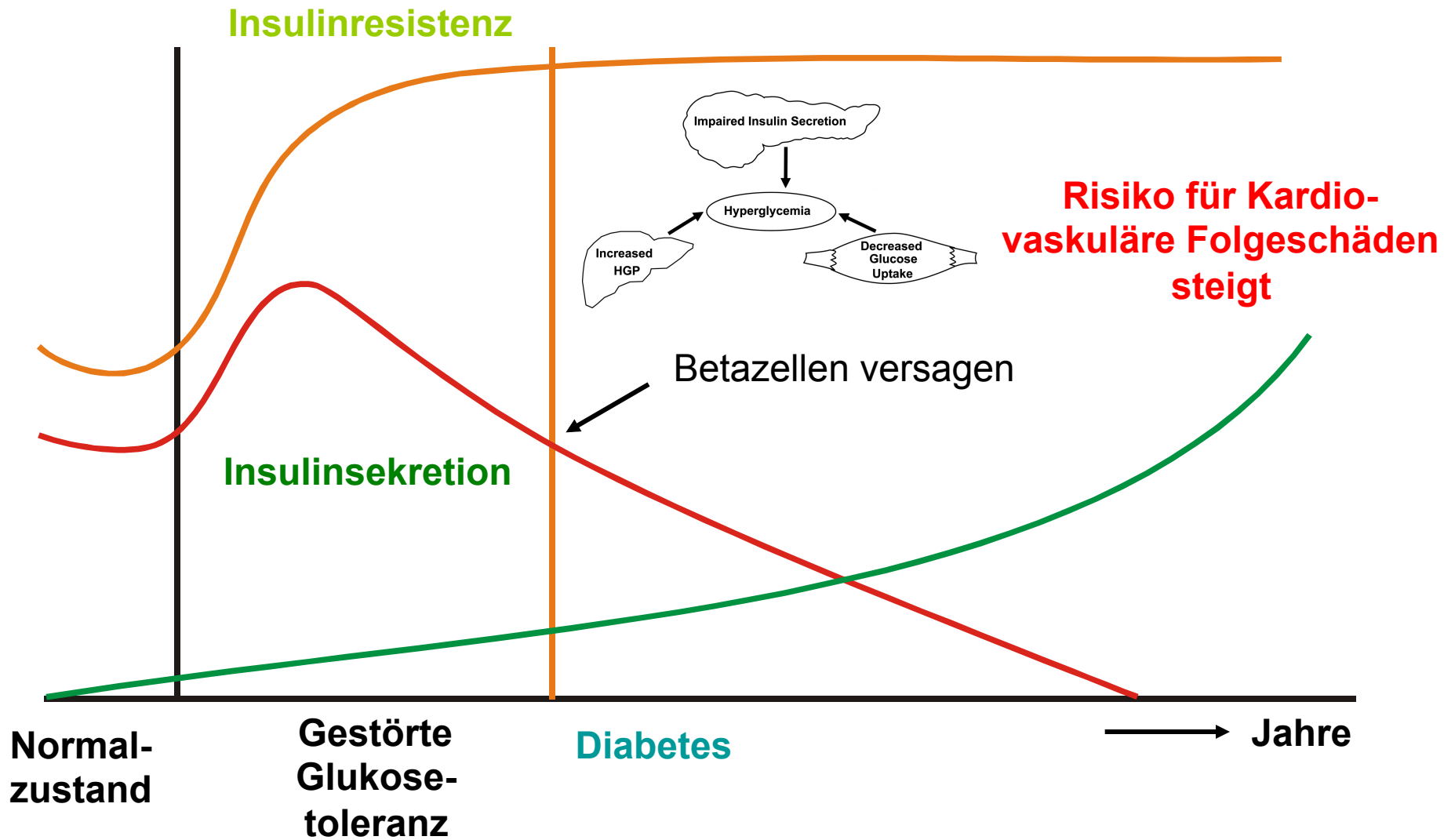


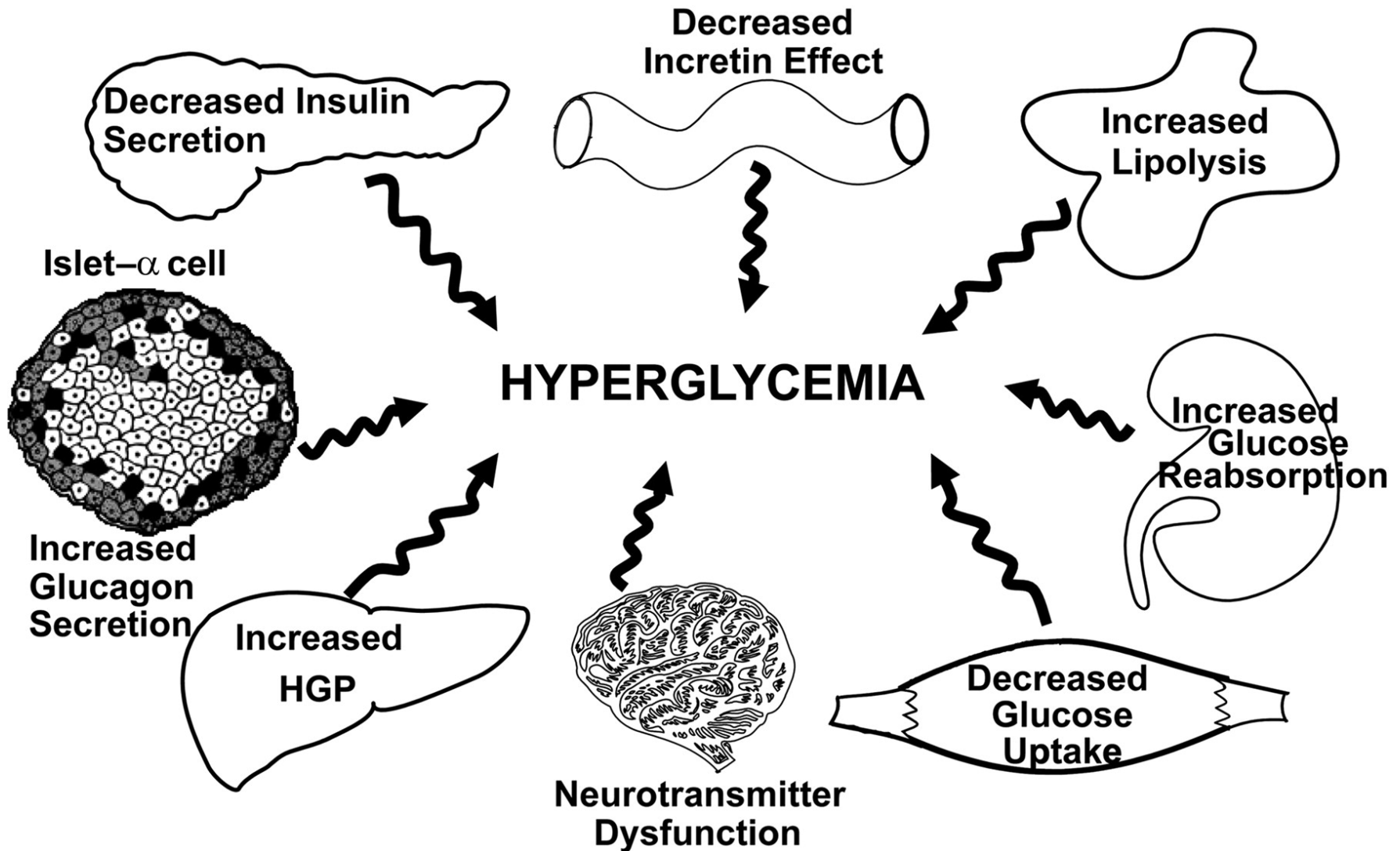
# Therapie des Metabolischen Syndroms und des Typ-2 Diabetes



- Pathogenese des Diabetes Typ 2
- Therapieformen
  - Insulintrop: Glinide, Insulin, Sufonylharnstoffe, Glp-1 Agonisten, DPP-4 Hemmer
  - Nicht-insulintrop Metformin, Glitazone,  $\alpha$ -Glucosidasehemmer
  - Kombinationstherapie
  - Bariatrische Chirurgie
- Diabetisches Koma
- Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes

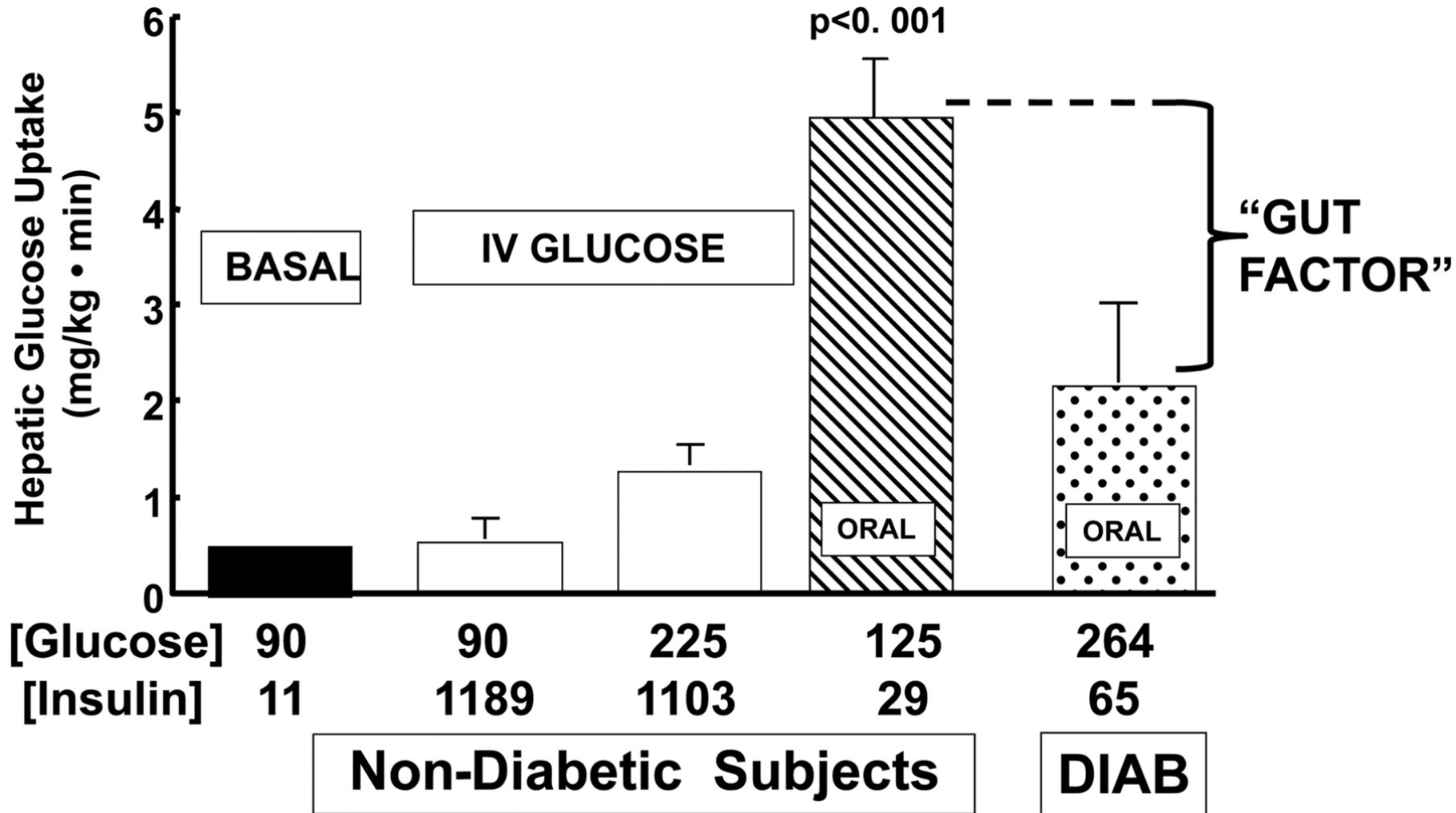


# The Ominous Octet



# „Kandidat“ Leber

## Hier wirkt Metformin !

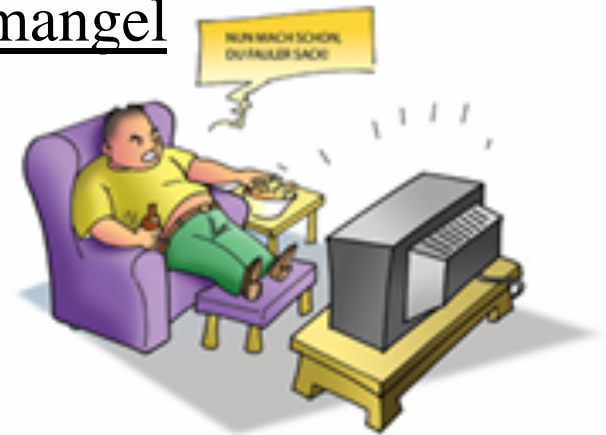


# Was schadet der $\beta$ -Zelle ?

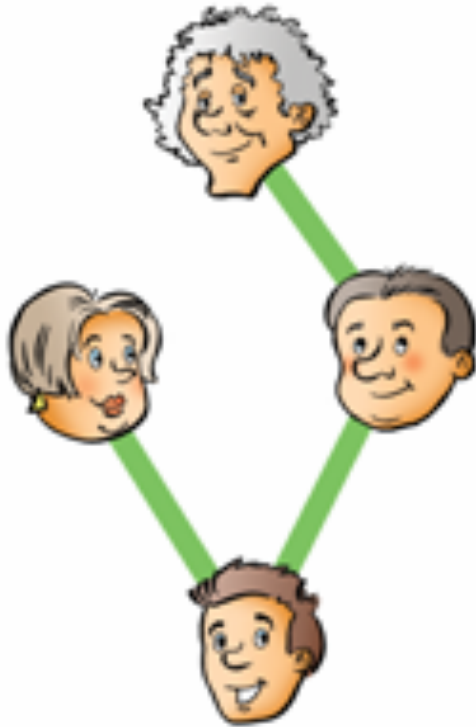
- In utero: Genetik (z.B. MODY 1=HNF4a, 2=GCK (61%), 3=HNF1a (31%), 4=PDX-1, 5=HNF1b), maternaler Diabetes
- Glukose- und Lipotoxizität
- Überwiegen von Apoptose- über Proliferationssignale
- Folgen: Amyloidablagerungen in  $\beta$ -Zellen, Verlust der Pulsatilität der Insulinsekretion

# Entstehung des Metabolischen Syndroms

## Bewegungsmangel



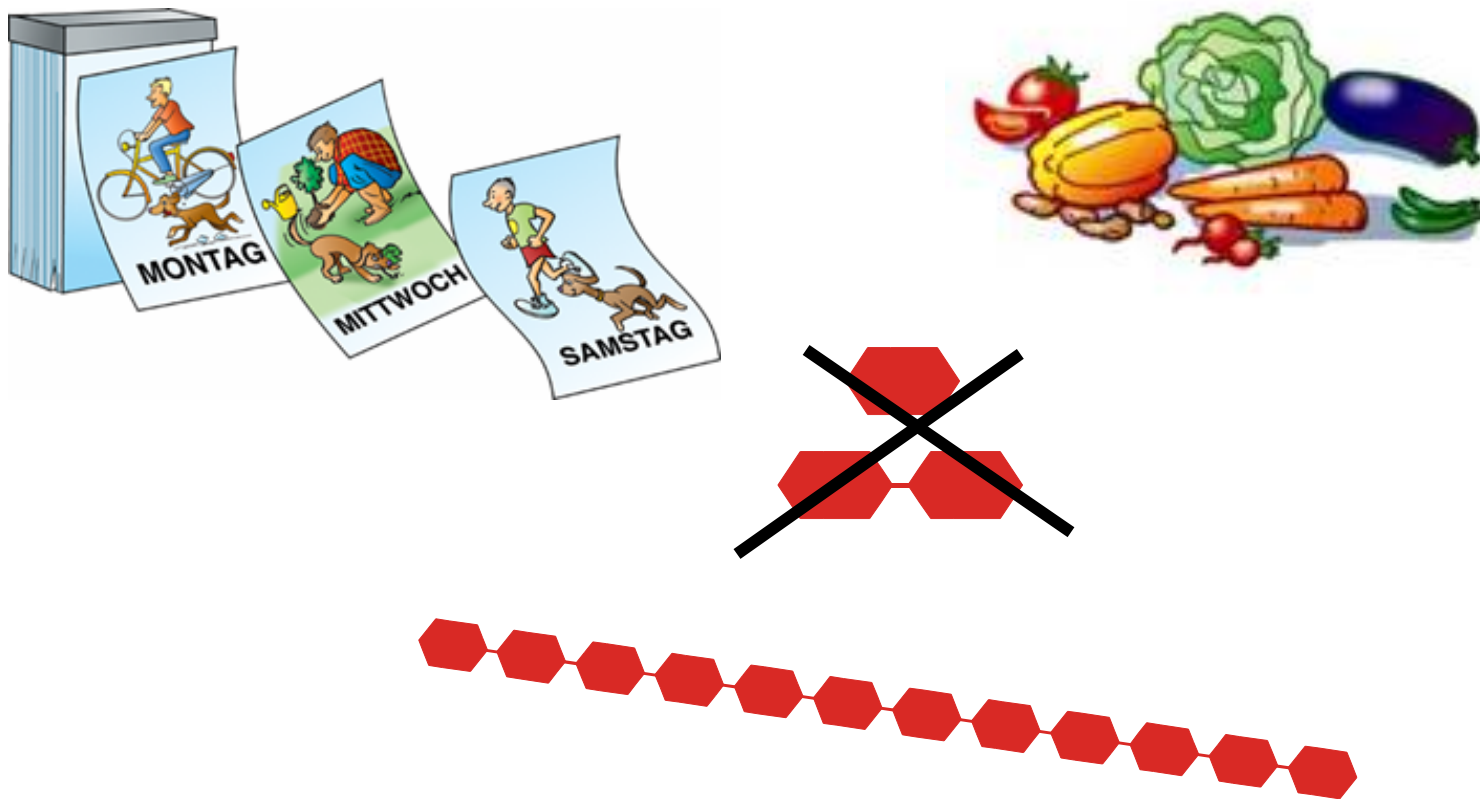
## Vererbung



## Überernährung



# Behandlung des metabolischen Syndroms



# Finnische Diabetes – Primärpräventionsstudie

bei gestörter Glukosetoleranz  
wurde in 3 Jahren durch

Gewichtsverlust 4.2 kg

Verringerung der Fettzufuhr < 30 cal%

Verringerung gesättigter FS < 10 cal%

Ballaststoffaufnahme > 15 g/1000 kcal

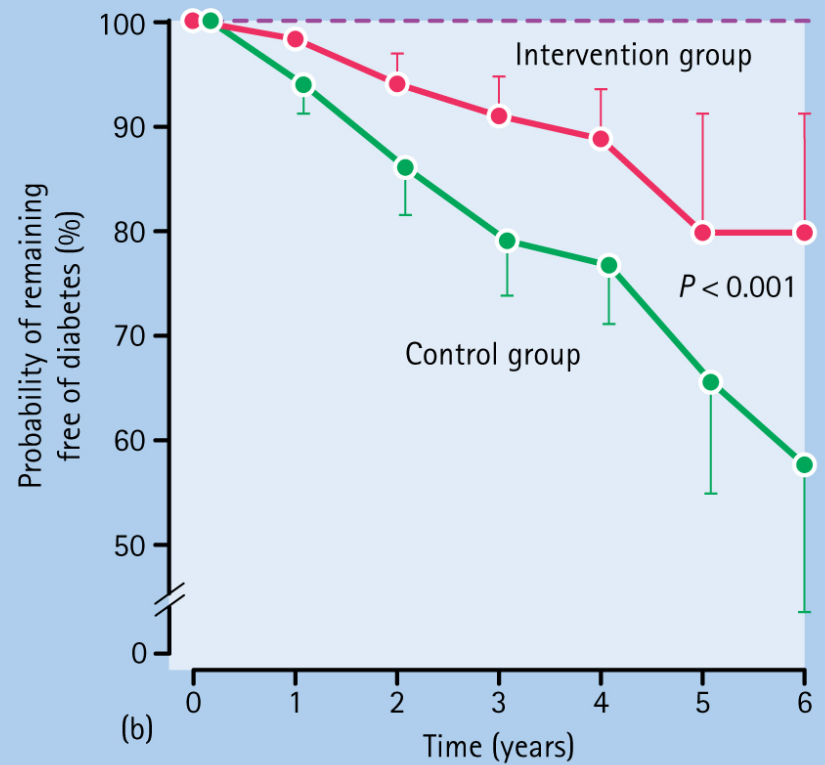
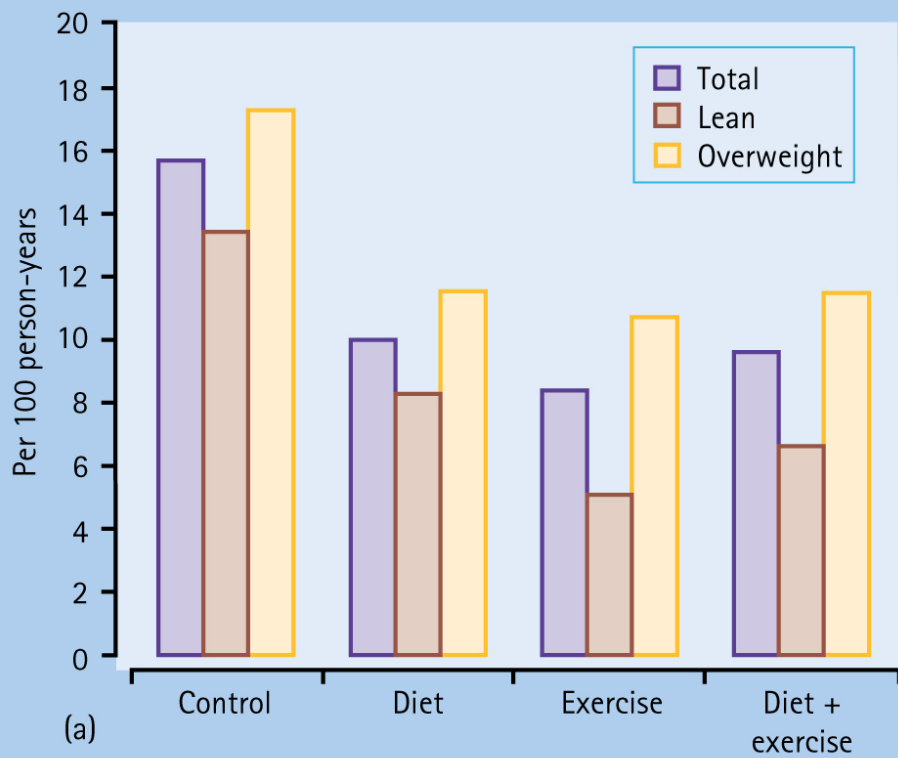
Bewegung > 4 Stunden/Woche

die kumulative Inzidenz für einen neu manifestierten  
Typ 2 Diabetes durch lifestyle Änderungen

**um 58% reduziert**

nach 5 Jahren: 44%

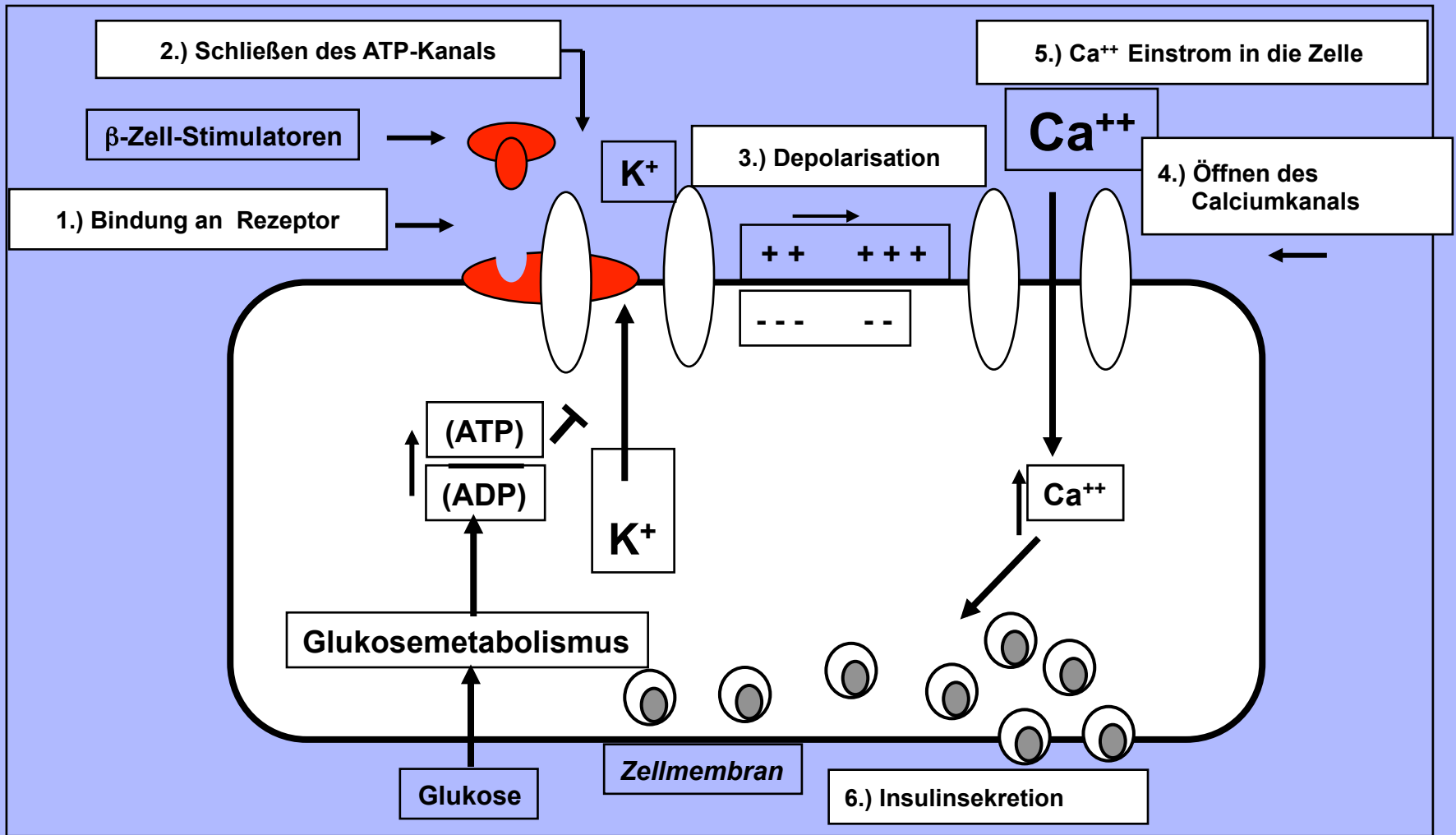




- Pathogenese Diabetes Typ 2
- Therapieformen
  - Insulinotrop: Glinide, Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glp-1 Agonisten, DPP-4 Hemmer, *In Studien: FFAR1-Aktivator*
  - Nicht-insulinotrop: Glitazone,  $\alpha$ -Glucosidasehemmer, Metformin, *In Studien: SGLT2-Inhibitor*
  - *Kombinationstherapie*
  - *Bariatrische Chirurgie*
- Diabetisches Koma
- Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes

# Insulinsekretagoga

	Tolbutamid (Rastinon)	Gliclazid (Diamicron)	Glisoxepid (Pro-Diaban)	Glibenclamid (Euglucon)	Glimepirid (Amaryl)	Repaglinide (Novonorm)
Dosis (mg/d)	500-3000	40-320	2-16	1-10,5	1-3	1,5-16
HWZ (Std)	4,5-6,5	6-12	1,7	1,5-8	8	1
Spitzenwert (Std)	3-4	3-6	1	3	2,5	0,7
Proteinbindung	>98	95	93	>98	85	98
Exkretion	Urin 100	Urin 50, Galle 30	Urin 50, Galle 50	Urin 50 Galle 50	Urin 60 Galle 35	Urin 10 Galle 90
Gabe pro Tag	1-3	1-3	1-3	1-2	1	3-4



# Sulfonylharnstoffe

- Glukoseunabhängige Stimulation der Insulinsekretion durch Interaktion mit dem SUR
- Dosierung: Am häufigsten in Gebrauch: Glibenclamid (1,75 oder 3,75 mg) bis zu 3 Tbl/d und Glimepirid 1,2,3 mg (Maximum 6 mg/d)
- Nebenwirkungen: Hypoglykämien, Interaktionen (Wirkungsverstärkung durch Salizylate, Phenylbutazon etc.), selten: Cholestase, Blutbild

# Glinide

- 2 Substanzen: Repaglinide, Nateglinide
- Ausscheidung von R. zu 92% mit der Galle, von N. zu 80% über die Niere
- Dosierung: Repa 0,5 - 4 mg/d, 15 min vor der Mahlzeit, Nate 120 - 360 mg/d
- Nebenwirkungen: Hypoglykämien (ca. 15% in Studien mit HbA1c von 7%)
- Interaktionen: Insbesondere bei Repa , deutlich weniger bei Nate; Wirkungsverminderung durch Antikonzeptiva, Thiazide, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Wirkungsverstärkung: Salizylate, ACE-Hemmer, Salizylate und NSAP)

# Insulin

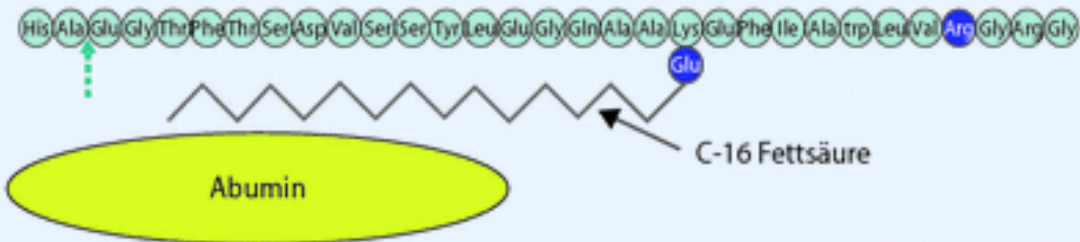
- Humanes Insulin
  - NPH- oder Zink-verzögertes „Basal“-Insulin
  - Normalinsulin
- Insulinanaloga durch Veränderung der Aminosäuresequenz
  - Kurzwirksame (Lispro, Aspart)
  - Langwirksame (Glargine, Detemir)
- Mischinsuline mit unterschiedlichem Anteil von Normalinsulin (10-50%)
- Strategien der Insulintherapie: IT, CT, Kombination mit OAD (z.B. Glargine plus Metformin), noch nicht zugelassen, aber in Studien: Kombination mit GLP1R-Agonist.

# Glp-1 Agonisten und DPP-4 Hemmer

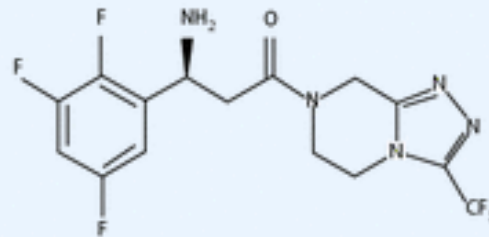
Exenatide



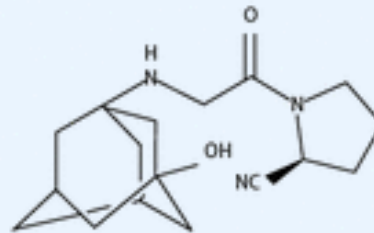
Liraglutide



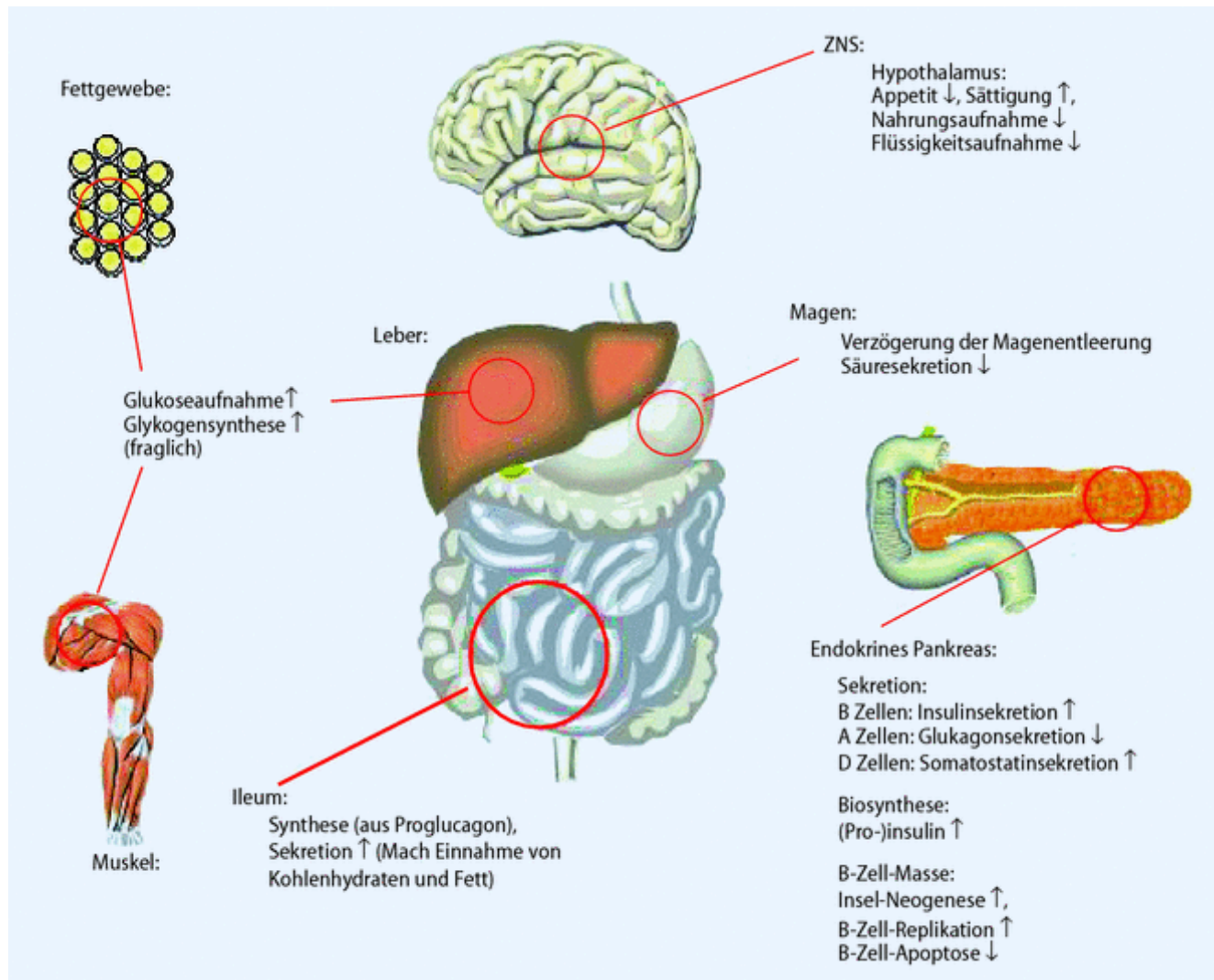
Sitagliptin







Vildagliptin







Typ 2 Diabetes	GLP-1 Analoga (z.B. Exenatide, Liraglutide)	DPP-4 Hemmer (z.B. Sitagliptin, Vildagliptin)	Endocannabinoid Rezeptor Blocker (Rimonabant)
<p>Insulinsekretion ↓ Hyperglukagonämie</p>  <p>B-Zell Apoptose ↑ B-Zell Masse ↓</p> <p>Hepatische Glukoseproduktion ↑</p>  <p>Periohere Glukoseaufnahme ↓</p>  <p>Hyperlipidämie Übergewicht</p>  <p>(Magenentleerung ↑,=, oder ↓)</p>	<p>Insulin sekretion ↑ ↑</p> <p>Glukagonsekretion ↓</p> <p>B-Zell Apoptose ↓* B-cell Replikation ↑ *</p> <p>Glukoseproduktion ↓</p> <p>Kein direkter Effekt</p> <p>Triglyzeride ↓ Freie Fettsäuren ↓ Nahrungsaufnahme ↓ Körpergewicht ↓</p> <p>Magenentleerung ↓</p>	<p>Insulin sekretion (↑)</p> <p>Glukagonsekretion ↓ ↓</p> <p>B-Zell Apoptose ↓* B-cell Replikation ↑*</p> <p>Glukoseproduktion ↓ ↓</p> <p>Kein direkter Effekt</p> <p>Triglyzeride ↓ Freie Fettsäuren ↓ Nahrungsaufnahme = Körpergewicht =</p> <p>Magenentleerung =</p>	<p>Insulin sekretion =</p> <p>Glukagonsekretion ?</p> <p>Nicht untersucht</p> <p>Nicht untersucht</p> <p>Insulin sensitivität ↑</p> <p>Triglyzeride ↓ Cholesterin ↓ Nahrungsaufnahme ↓ ↓ Körpergewicht ↓ ↓</p> <p>Nicht untersucht</p>

\*: Nur *in vitro*, bzw. in Tierversuchen nachgewiesen

# Vergleich der GLP1R-Agonisten und DPP-4 Hemmer

	Exenatide vs. Liraglutide		Exenatide vs. Liraglutide		Exenatide vs. Sitagliptin	
A1c (%) Abnahme	-0,8	-1,1 *	-0,3	-0,1		
NüBZ (mg/dl)	-11	-19 *	-16 *	-4	-15	-19
ppBZ (mg/dl)					<b>-112 *</b>	-37
Gewicht (kg)	-2,9	-3,2	-0,9 *	-0,4	-0,8 *	-0,3
	10 ug Ex	1,8 mg L	10 ug Ex → 1,8 mg L	1,8 mg L	5 ug → 10 ug Ex	100 mg S

- Pathogenese Diabetes Typ 2
- Therapieformen
  - Insulintrop: Glinide, Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glp-1 Agonisten, DPP-4 Hemmer
  - Nicht-insulintrop: Metformin,  $\alpha$  -Glucosidasehemmer, Glitazone, In Studien: SGLT2-Hemmer
  - Diabetisches Koma
- Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes

# Metformin

- Wirkungen: Aktivierung der AMP-Kinase, Hemmung der Zucker-Neubildung in der Leber, Hemmung der Glykogenbildung in der Muskulatur, senkt Tg und geht mit geringer Gewichtsabnahme einher, wirkt der Zyklusstörung bei PCOS entgegen
- Dosierung: 500, 850, 1000 mg bis 2(3) Tabletten pro Tag
- Nebenwirkungen: Gastrointestinal, Laktazidose

## Firmenbezeichnungen

- Biocos<sup>®</sup>, Diabesin<sup>®</sup>, Diabetase<sup>®</sup>, EspaFormin<sup>®</sup>, Glucobon<sup>®</sup>, Glucophage<sup>®</sup>, Informin<sup>®</sup>, Mediabet<sup>®</sup>, Meglucon<sup>®</sup>, Mescorit<sup>®</sup>, Metfogamma<sup>®</sup>, MetforAcis<sup>®</sup>, Siofor<sup>®</sup>, Thiabet<sup>®</sup>

# Nicht glucotrope Metformin-Effekte in präklinischen Studien

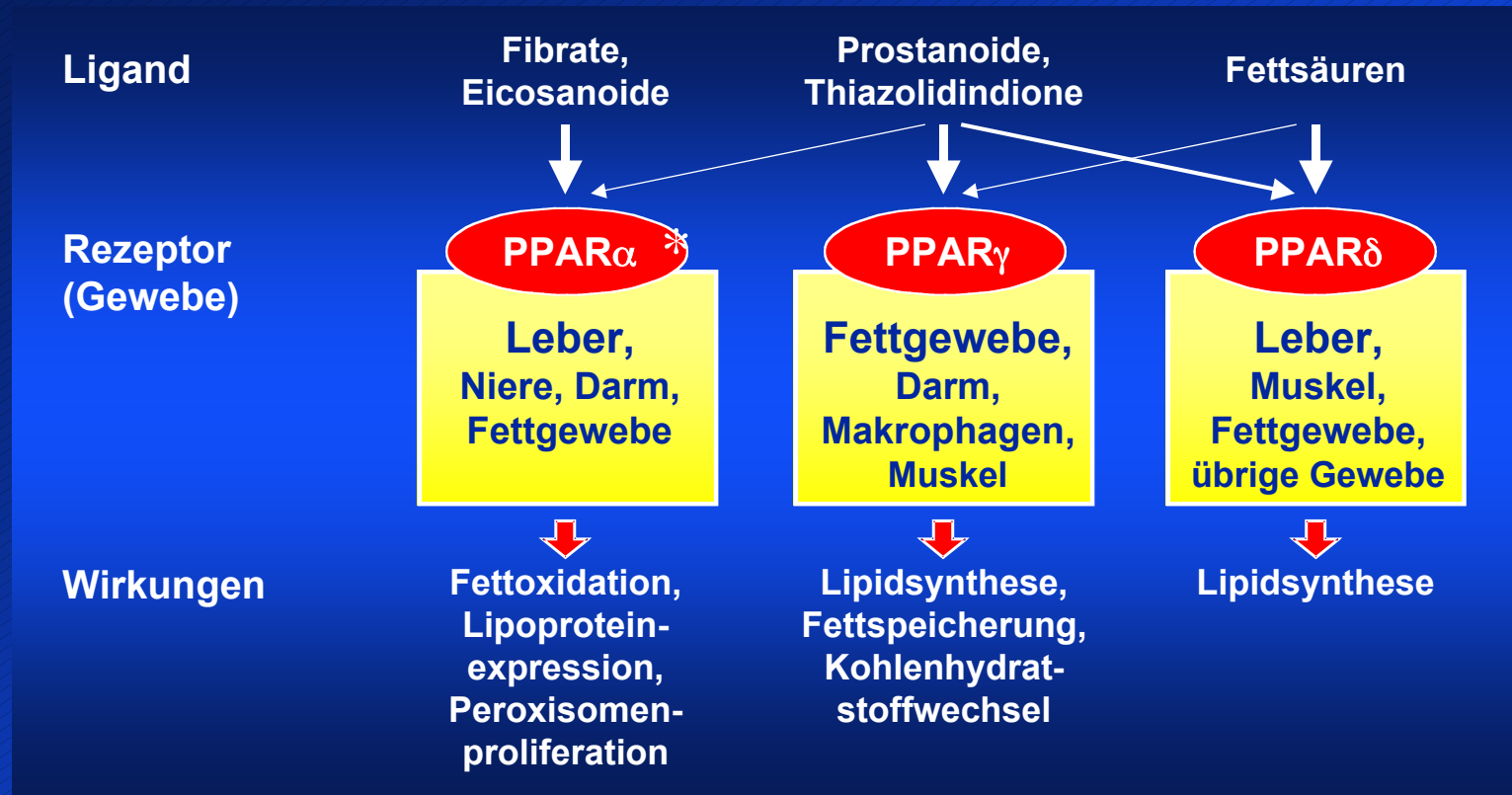
- Begrenzung von Reperfusionsschäden
  - Vermehrte Bildung von Adenosin
  - Aktivierung des Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK) Pathway
  - Aktivierung der AMPK
- Senkung der Triglyzeride, schwach auch LDL-Chol
- Hemmung der Karzinogenese
  - mTOR Inhibition

# $\alpha$ -Glukosidasehemmer

- Acarbose, Miglitol; für Acarbose liegen seit diesem Jahr Wirksamkeitsbelege für Reduktion vaskulärer klin. Endpunkte bei IGT vor
- Eigenschaften: Verzögerung der KH-Aufnahme, kein Risiko für Hypoglykämien
- Dosierung: Acarbose 50 mg initial, langsam steigern bis 300 mg; Einnahme vor der Mahlzeit, mit allen kombinierbar
- Nebenwirkungen: Häufig gastrointestinale, sehr selten: Leberversagen

# Glitazone = Thiazolidindione

## *PPAR-Liganden: Vorkommen und Stoffwechselwirkungen*



peroxisome proliferator-activated receptor

Sturnvoll M, Diab Stoffw 7 (1998), 136-143



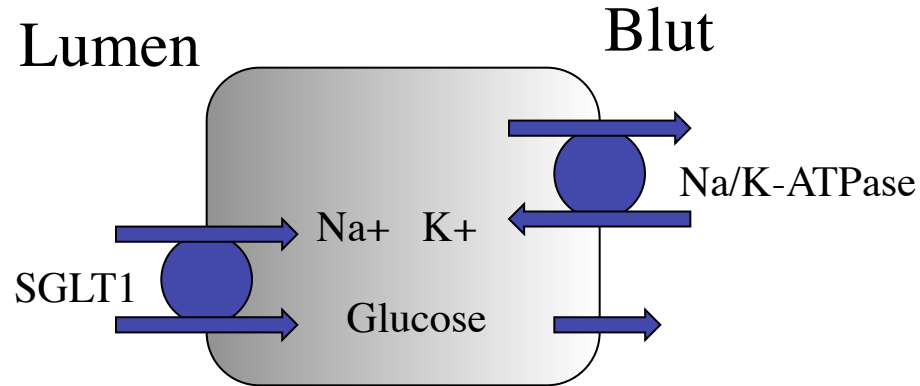
# Glitazone

- Thiazolidindione = Rosiglitazon (Avandia), Pioglitazon (Actos)
  - Z.Zt. Nur in Kombination mit Metformin zugelassen und bei M-Unverträglichkeit mit Sulfonylharnstoffen
- Wirkung: Aktivierung von PPAR- $\gamma$ , vermehrte Transkription von Genen der Adipozytendifferenzierung, des Lipid- und Glukoseabbaus, verstärkte EC-Lipolyse, verstärkter insulinabhängige Glukoseaufnahme
- Dosierung: Rosi 4-8 mg/d, Pio 15-30 mg/d
- Kosten: Monotherapie pro Jahr ca. 600 Euro, z.Vergl. Metformin 160 Euro/a
- Nebenwirkung: Flüssigkeitsretention, Hyperlipidämie (Rosiglitazone > Pioglitazone)

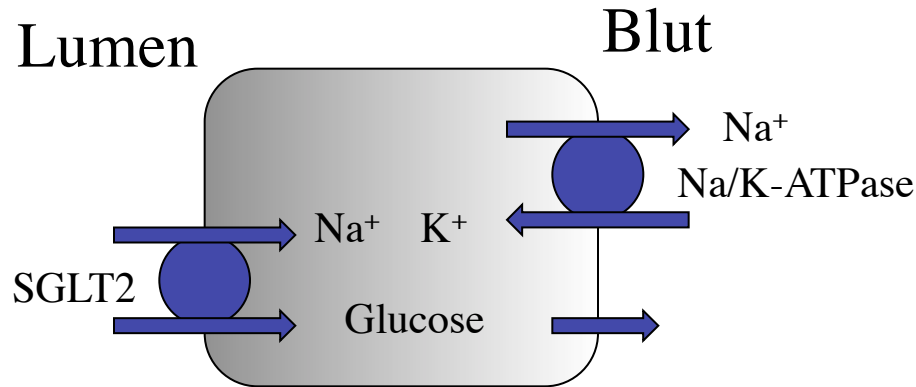
## ***Kontraindikationen für eine Pioglitazon- Therapie in der EU***

- ◆ **Bekannte Überempfindlichkeit gegen Pioglitazon oder Tablettenhilfsstoff**
- ◆ **Schwangerschaft und Stillzeit**
- ◆ **Herzinsuffizienz / Herzinsuffizienz in der Anamnese**
- ◆ **Leberinsuffizienz**
- ◆ **Kombination mit Insulin**

# Sensitive Glucose Transporter Inhibitor



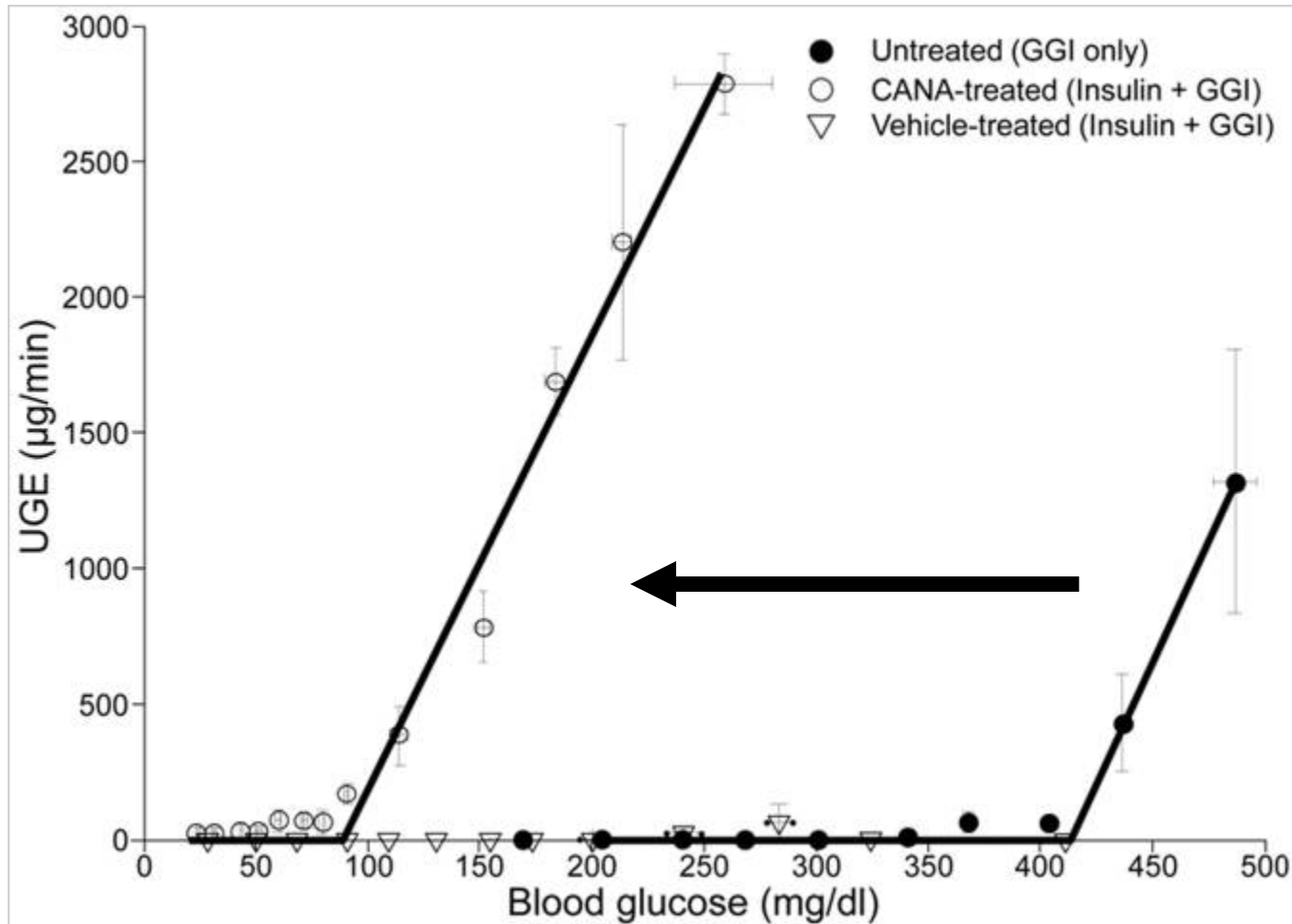
Enterozyt + S3-Segment proximaler Nierentubulus



**SGLT2**  
**Inhibitor**

S1-Segment proximaler Nierentubulus

# Verschiebung der Nierenschwelle durch Canagliflozin



# Substanzklassen - Überblick

Substanzklasse	Wirkprinzip	Hypoglykämiepotential	Körpergewicht
$\alpha$ -Glukosidasehemmer	Disaccharidpaltung ↓	Keines	↔
Metformin	Glukoneogenese ↓	Keines	↓
GLP-1-Agonisten	Glukoseabhängig Insulinsekretion ↑ Glukagonsekretion ↓	Keines	↓
DPP-Hemmer	Glukoseabhängig Insulinsekretion ↑ Glukagonsekretion ↓	Keines	↔
Pioglitazon	Insulinresistenz ↓	Keines	↑
Glinide	Insulinsekretion	Mäßig	↔
SGLT2-Inhibitoren	Uringlukoseausscheidung ↑	Gering	↓
Sulfonylharnstoffe	Insulinsekretion ↑	Hoch	↑
Insulin	Insulinspiegel ↑	Hoch	↑

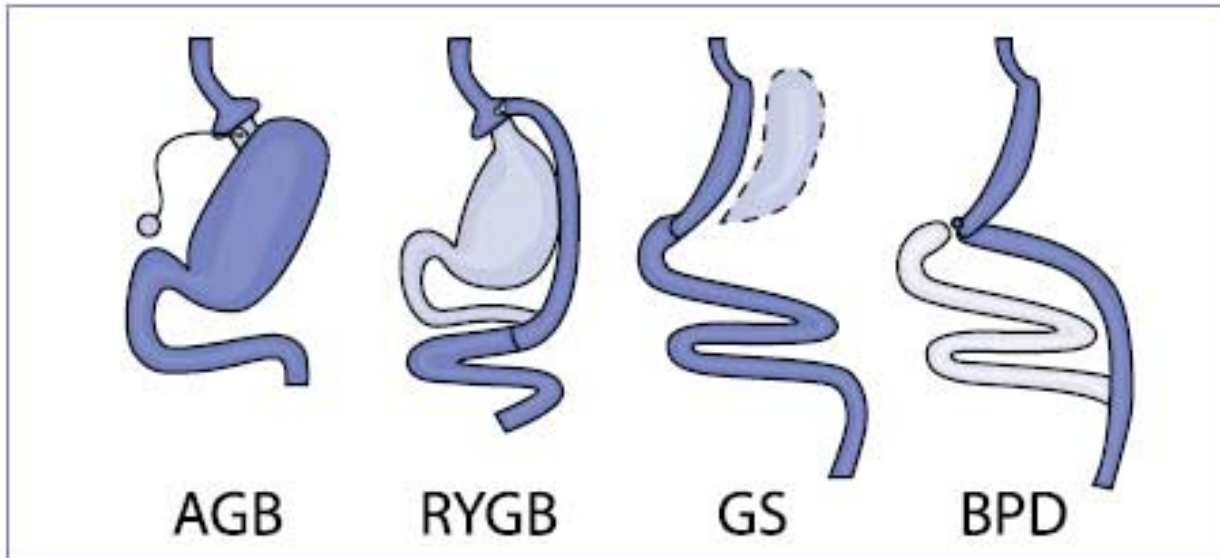
# Kombinationstherapie

ACP Guideline

Ann. Intern Med. 2012; 156:218

- Metformin als Monotherapie am effektivsten
- Duale Therapien (2 Med) vermindern HbA1c um 1% mehr als Mono
- Monotherapie effektiver bei Gewichtsverlust als duale Therapie (Differenz 2.2 kg)
- Niedrigere Mortalitätsrate bei Metformin vs. Sulfonylharnstoffe
- Pioglitazone ist Metformin überlegen bezügl. Albuminausscheidung

# Bariatrische Chirurgie



**Figure 1**

Diagram of Surgical Options. Image credit: Walter Pories, M.D. FACS.

- Pathogenese Diabetes Typ 2
- Therapieformen
  - Insulintrop: Glinide, Insulin, Sufonylharnstoffe
  - Nicht-insulintrop Metformin, Glitazone,  $\alpha$ -Glucosidasehemmer
- Diabetisches Koma
- Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes



# Diabetisches Koma

- Befund: Hypertone Dehydratation, fast ausschließlich bei Typ 1 Diabetes, Ketokörper im Urin, Azidose, Letalität: ca. 10%
- Therapie: Substitution mit NaCl 0.9% (1. Stunde mind. 1 l i.v.), geschätzter Bedarf über 12 Stunden 5-10 l, Insulinperfusor (20 E/50 ml) bei 0,1 E/kg/Std), Kalium (20 mmol/l)
- Kontrollen: Ekg, BZ (Ziel 200 mg/dl), Na, K, pH, zu schnelles Abfallen des Na vermeiden (Hirnödem), Cave: Insulinwirkung steigt bei Normalisierung des pH

- Pathogenese Diabetes Typ 2
- Therapieformen
  - Insulintrop: Glinide, Insulin, Sufonylharnstoffe
  - Nicht-insulintrop Metformin, Glitazone,  $\alpha$ -Glucosidasehemmer
- Diabetisches Koma
- Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes

# Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes



[www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)

Stichwort: Leitlinien

# NVL\* Therapieziele

- Patient mit Diabetes Typ 2
  - Hyperglykämie
  - Fettstoffwechselstörung
  - Hypertonie
  - Rauchen
  - Adipositas
- Individuelle und vereinbarte Therapieziele
  - Nicht-medikamentöse Maßnahmen
  - Medikamentöse Maßnahmen
- Basistherapie: Schulung, Gewichtsreduktion, Bewegung, Ziel HbA1c < 6,5%
- Monotherapie ab > 7,0%
  - Bei Übergewicht Metformin
  - Bei Normalgewicht Glibenclamid
  - „Weitere Optionen“
- Zweites OAD bei > 7%
- NPH-Insulin zur Nacht bei > 7%

# Orientierungsgrößen für die Therapie

Blutzucker (venös) nüchtern/prä-prandial	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
Blutzucker (venös) bis 2 h postprandial	140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)
HbA1c	6,5-7,5 %
LDL-C	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
Gewichtsabnahme bei BMI 27-35 kg/m <sup>2</sup> BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	Ca. 5% >10%
Blutdruck	Syst. < 140 mmHg Diast. 80 mmHg

# Limitierende Faktoren für die Therapie

- Ineffektive nicht-pharmakologische Maßnahmen
- Unzureichende pharmakologische Wirksamkeit auf Dauer
- Zurückhaltendes Diabetesmanagement
- Nebenwirkungen
- Schlechte Compliance
- Pathophysiologie
- Suboptimale Gesundheitsversorgung