

DiaMEX

Diabetes and Metabolism Experts Meeting

Erfurt, 01.10.2019

Impulsvortrag:

„Was spricht für eine rechtzeitige normnahe glykämische Kontrolle?“

Dr. med. Sven Becker



DIABETESZENTRUM ERFURT
Internistische Gemeinschaftspraxis

Disclosure

Honorarzahlungen für

1. Vorträge

Fa.: Boehringer Ingelheim, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, MSD, Berlin-Chemie, Santis, Abbott

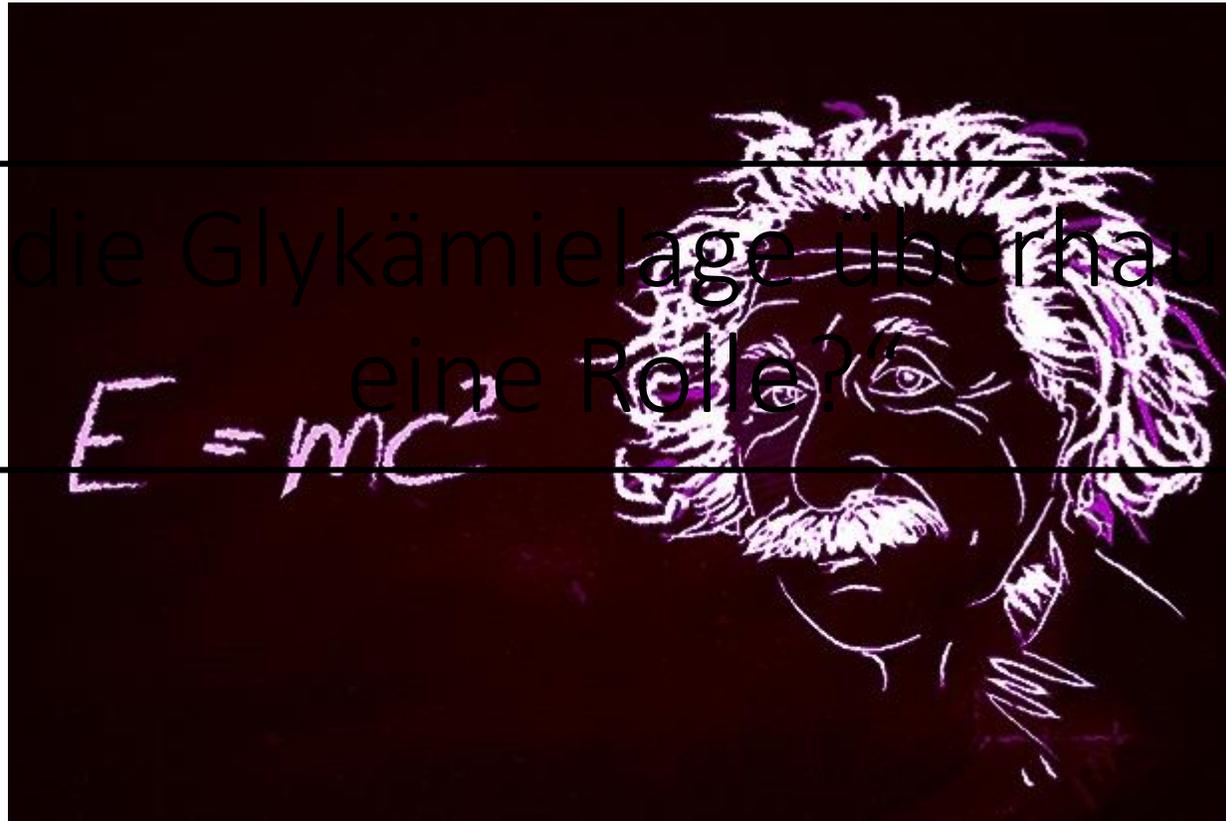
2. Klinische Studien

Fa.: NovoNordisk, Sanofi

3. Beratertätigkeit

Fa.: Lilly, Menarini, Sanofi

„Spielt die Glykämie überhaupt noch
eine Rolle?“

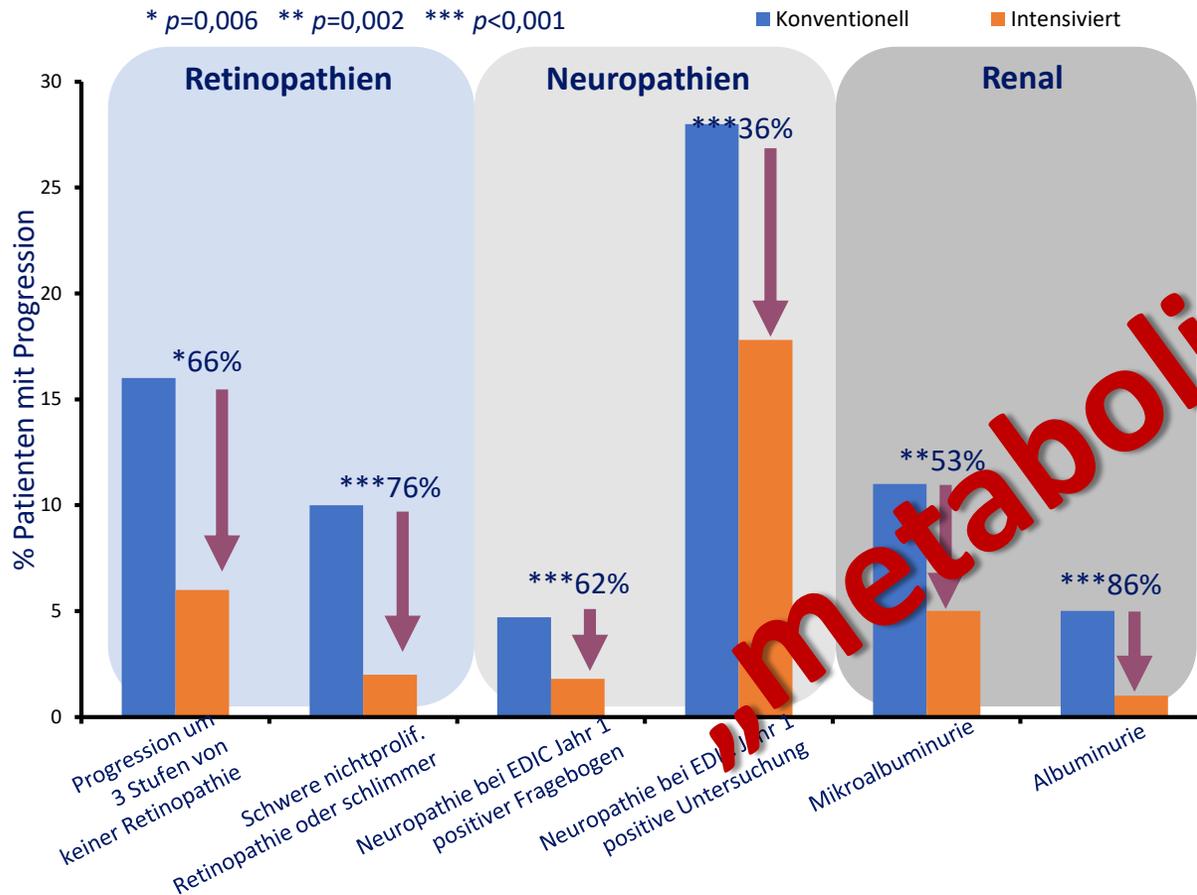


"Nur wer nicht sucht, ist vor Irrtum sicher."

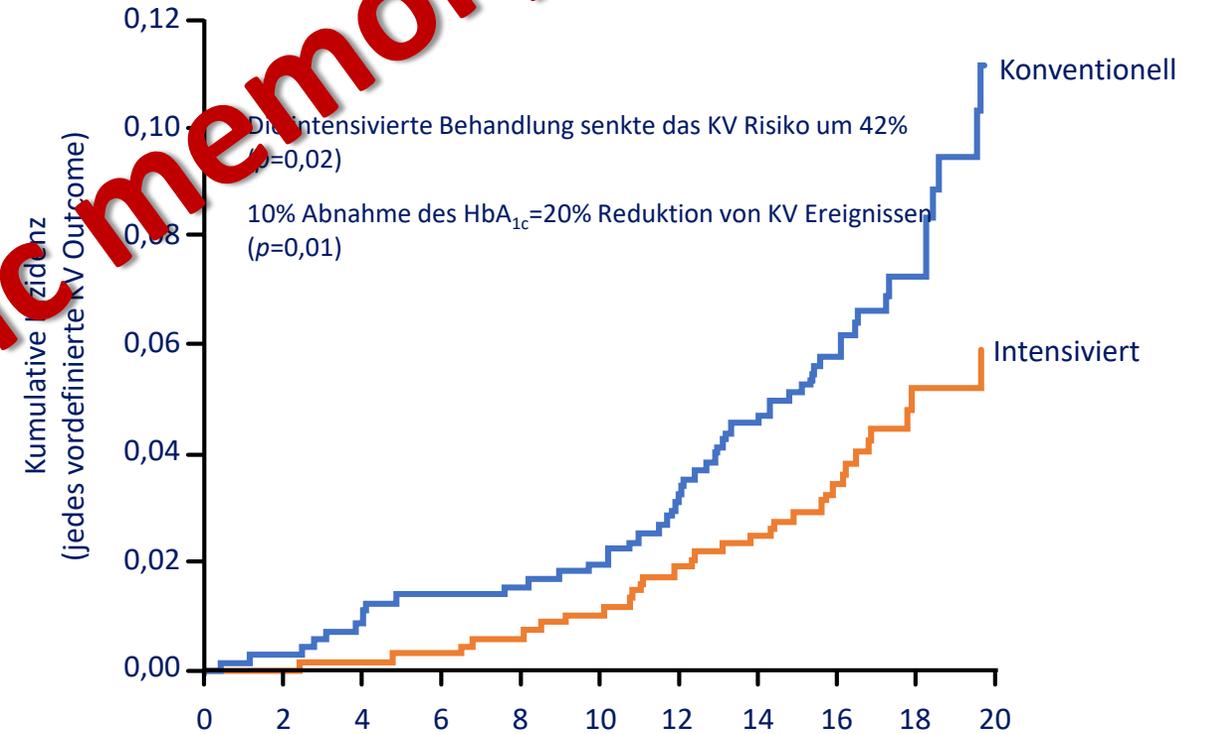
Eine verbesserte Blutzuckereinstellung bei T1D verringert vaskuläre Folgeerkrankungen

DCCT/EDIC-Studien

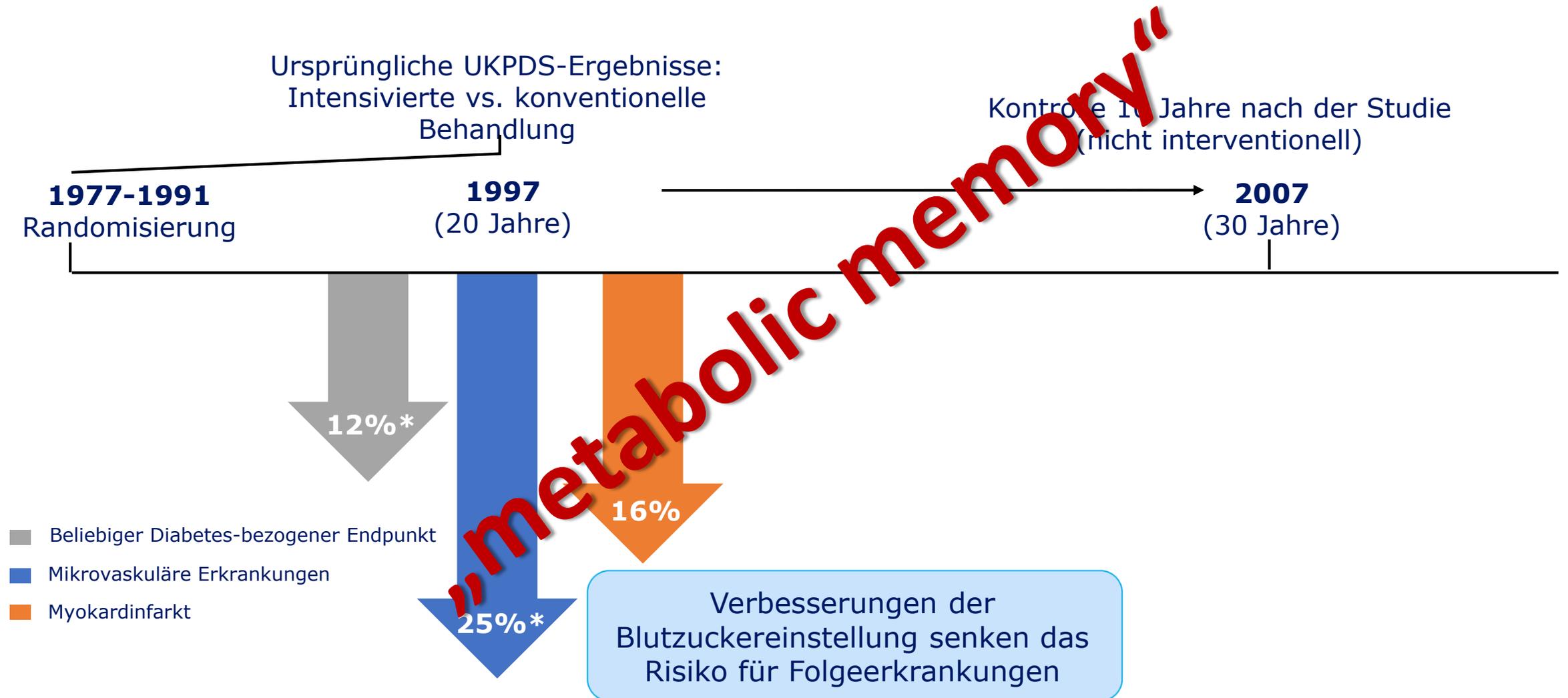
Blutzuckereinstellung und mikrovaskuläre Folgeerkrankungen^{1,2}



Intensivierte Blutzuckereinstellung und makrovaskuläre Folgeerkrankungen³



Eine gute Blutzuckereinstellung spielt eine wesentliche Rolle bei T2D

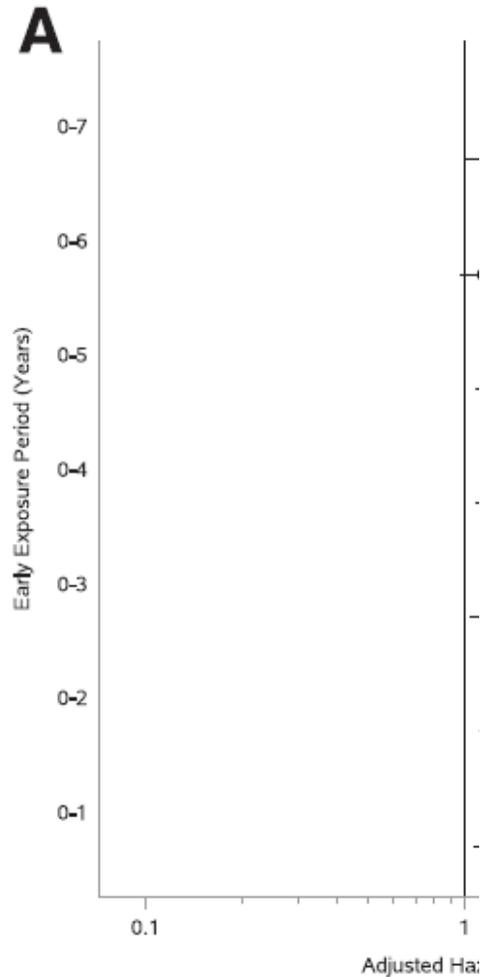


* $p < 0,05$; intensivierte vs. konventionelle Behandlung; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group

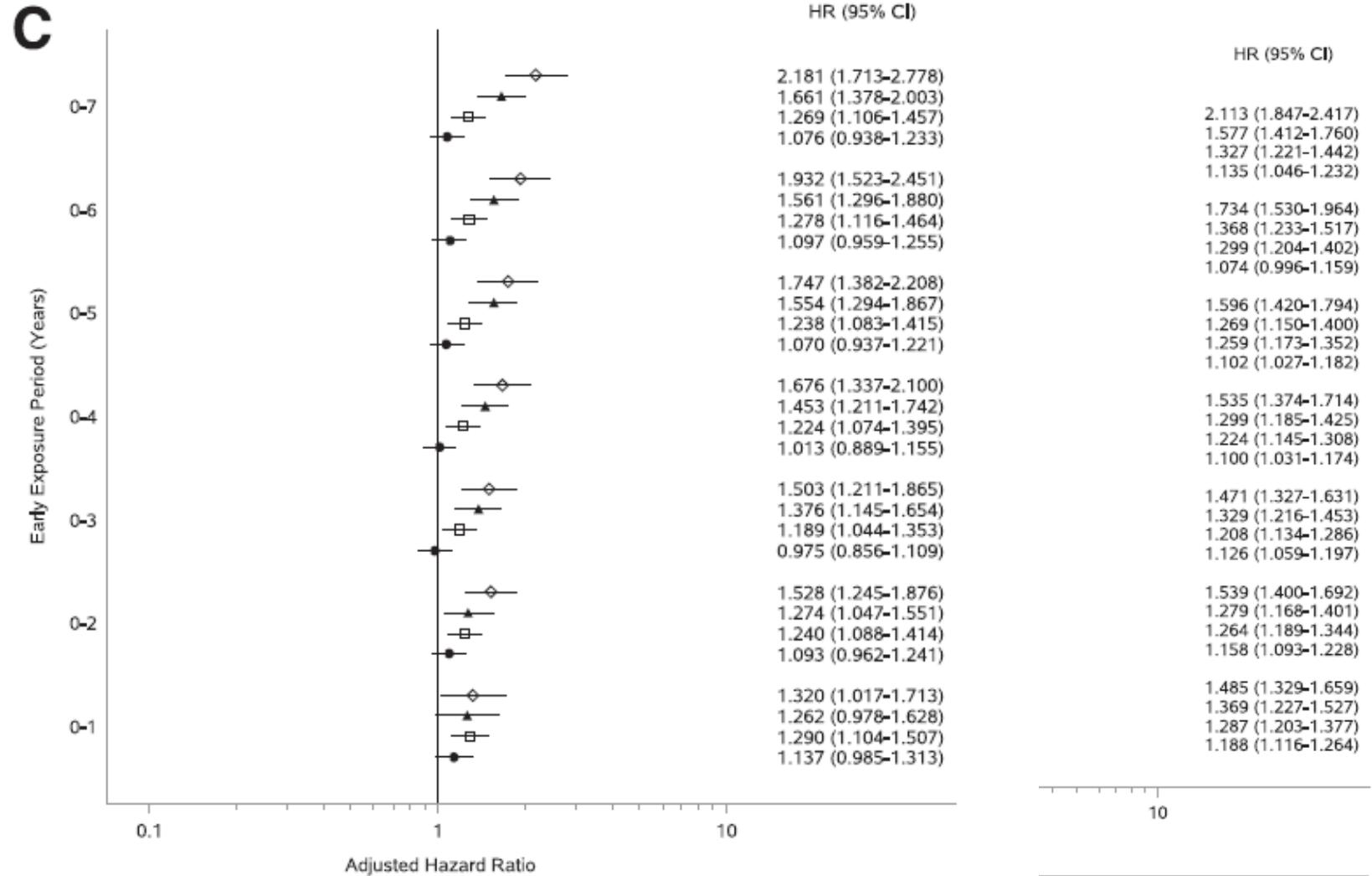
Grafik nach Daten von Holman RR et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589 und Turner R, im Auftrag der UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-853

The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications

A = mikrovaskuläre FE
 B = makrovaskuläre FE
 C = Gesamtmortalität



● HbA1c 6.5% to <7.0% (48 to <53 mmol/mol)
 ▲ HbA1c 8.0% to <9.0% (64 to <75 mmol/mol)

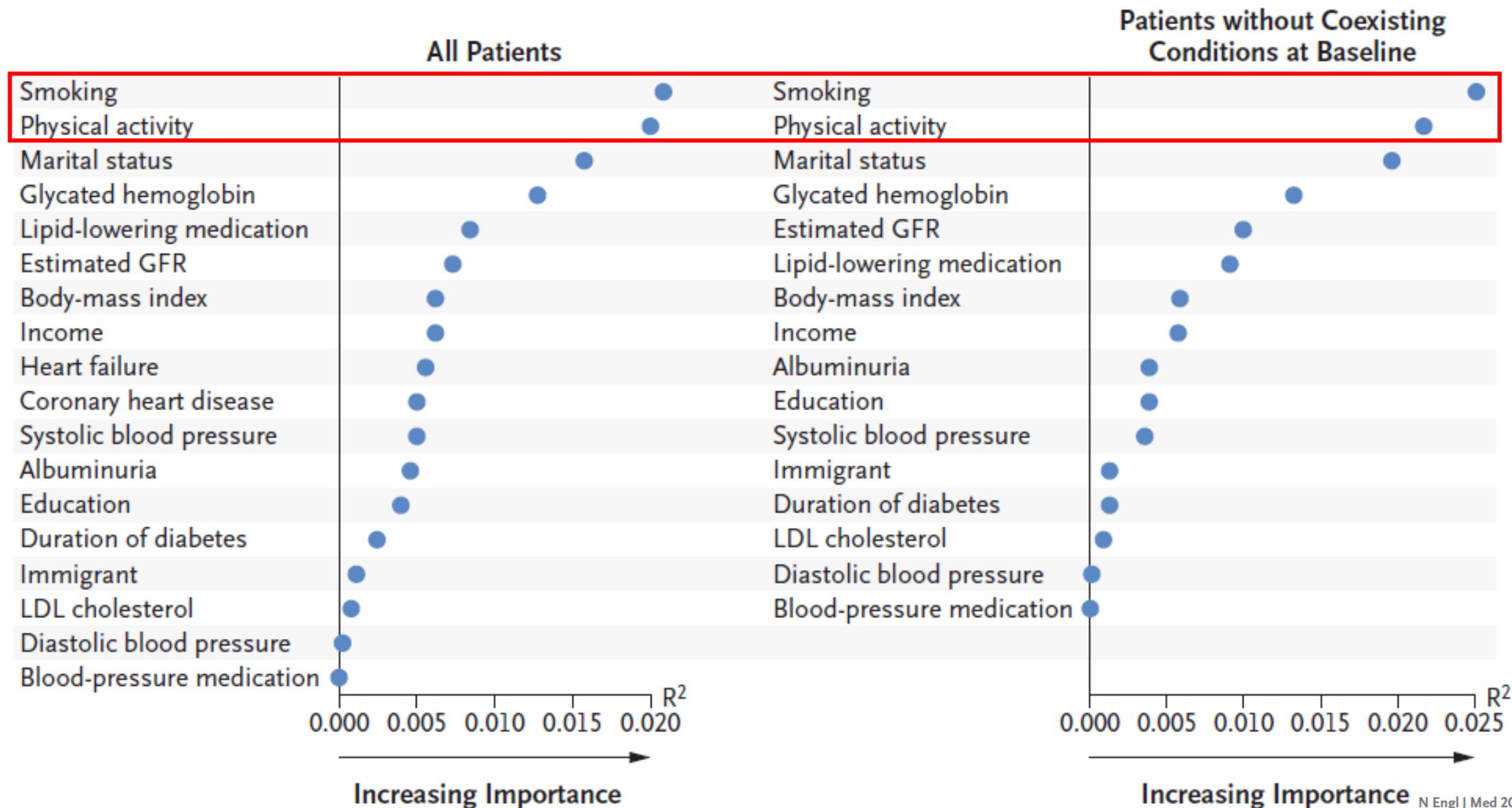


● HbA1c 6.5% to <7.0% (48 to <53 mmol/mol) □ HbA1c 7.0% to <8.0% (53 to <64 mmol/mol)
 ▲ HbA1c 8.0% to <9.0% (64 to <75 mmol/mol) ◇ HbA1c >9.0% (>75 mmol/mol)

▲ HbA1c 7.0% to <8.0% (53 to <64 mmol/mol)
 ◇ HbA1c =9.0% (>75 mmol/mol)

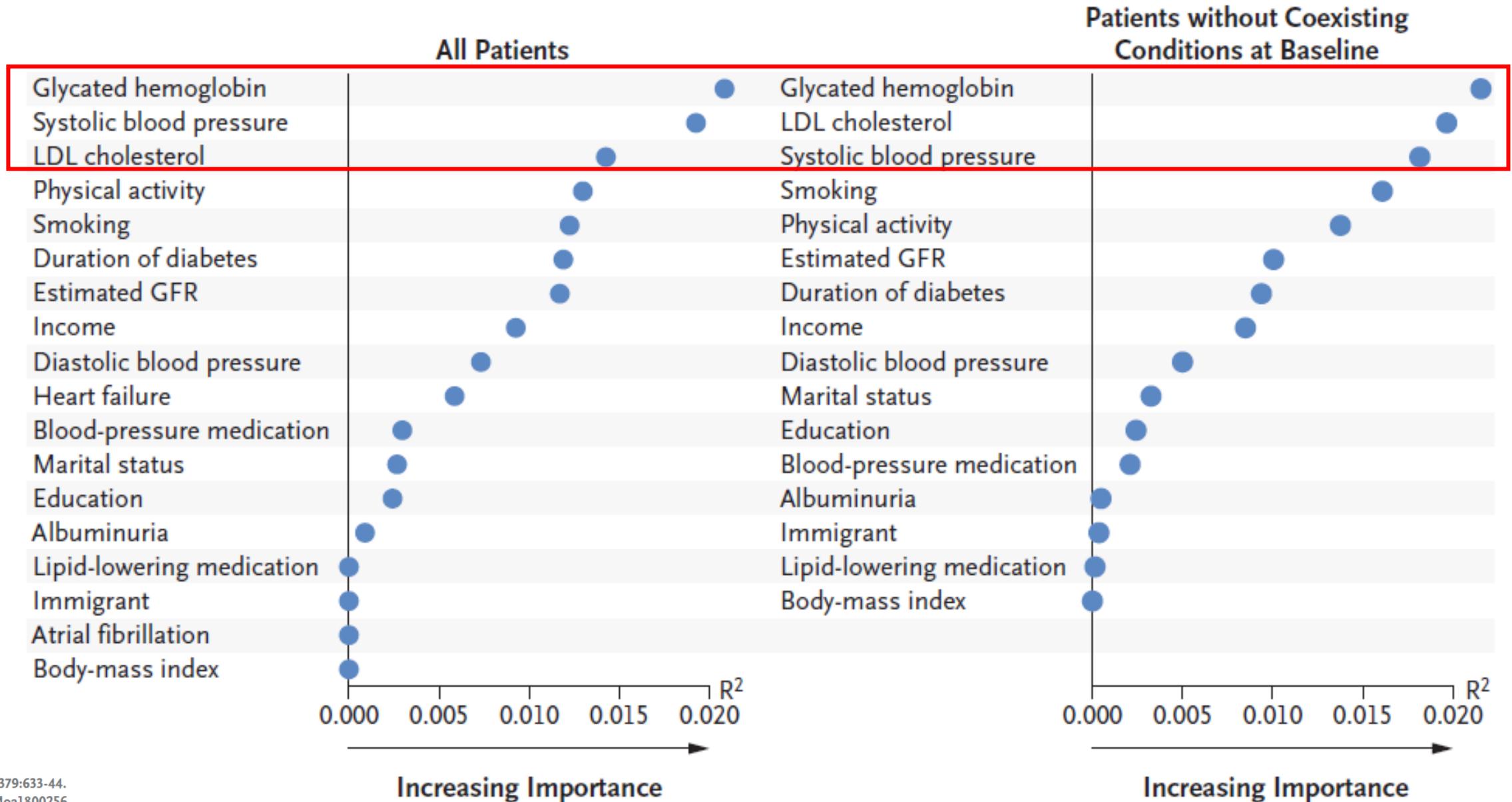
Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

A Death from Any Cause



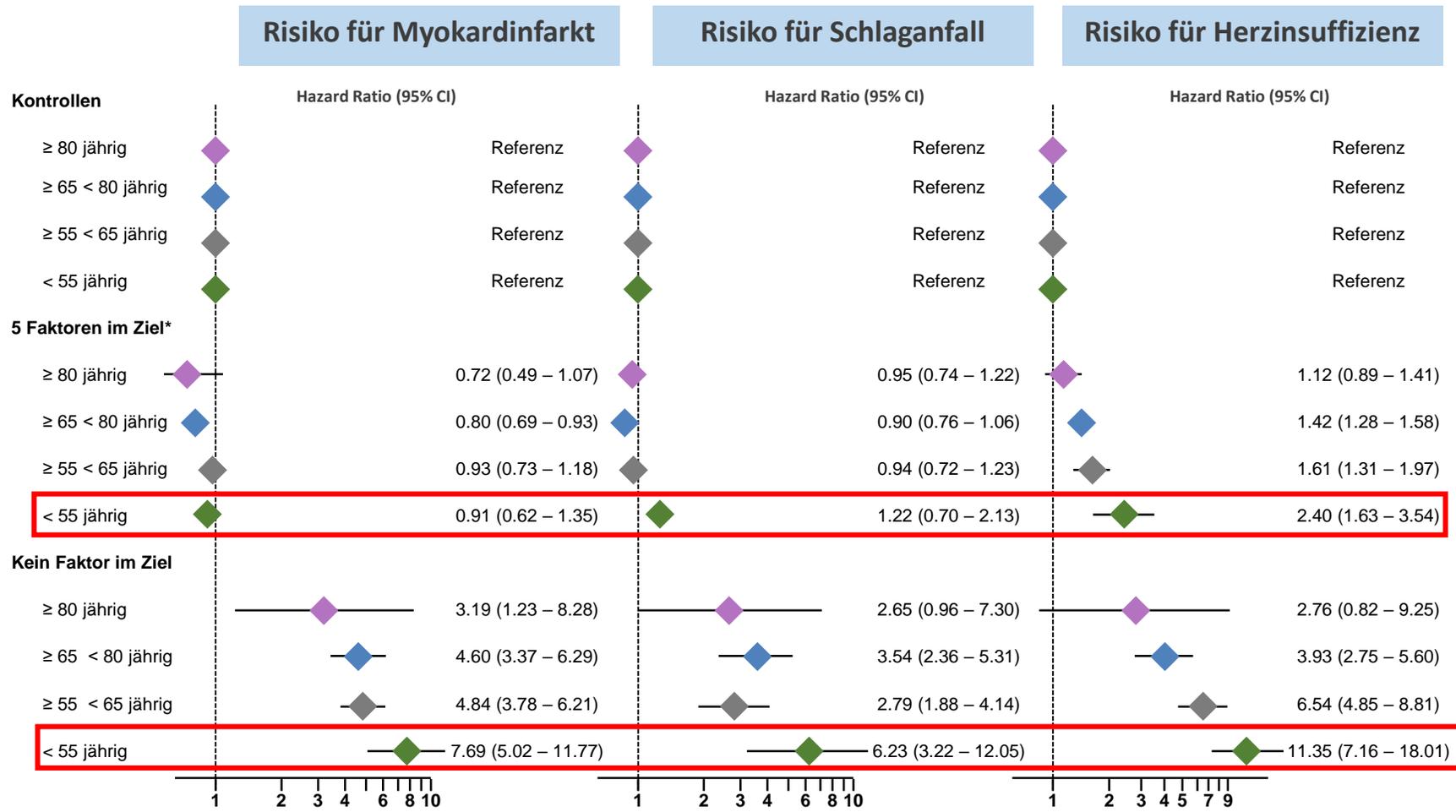
Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

B Acute Myocardial Infarction



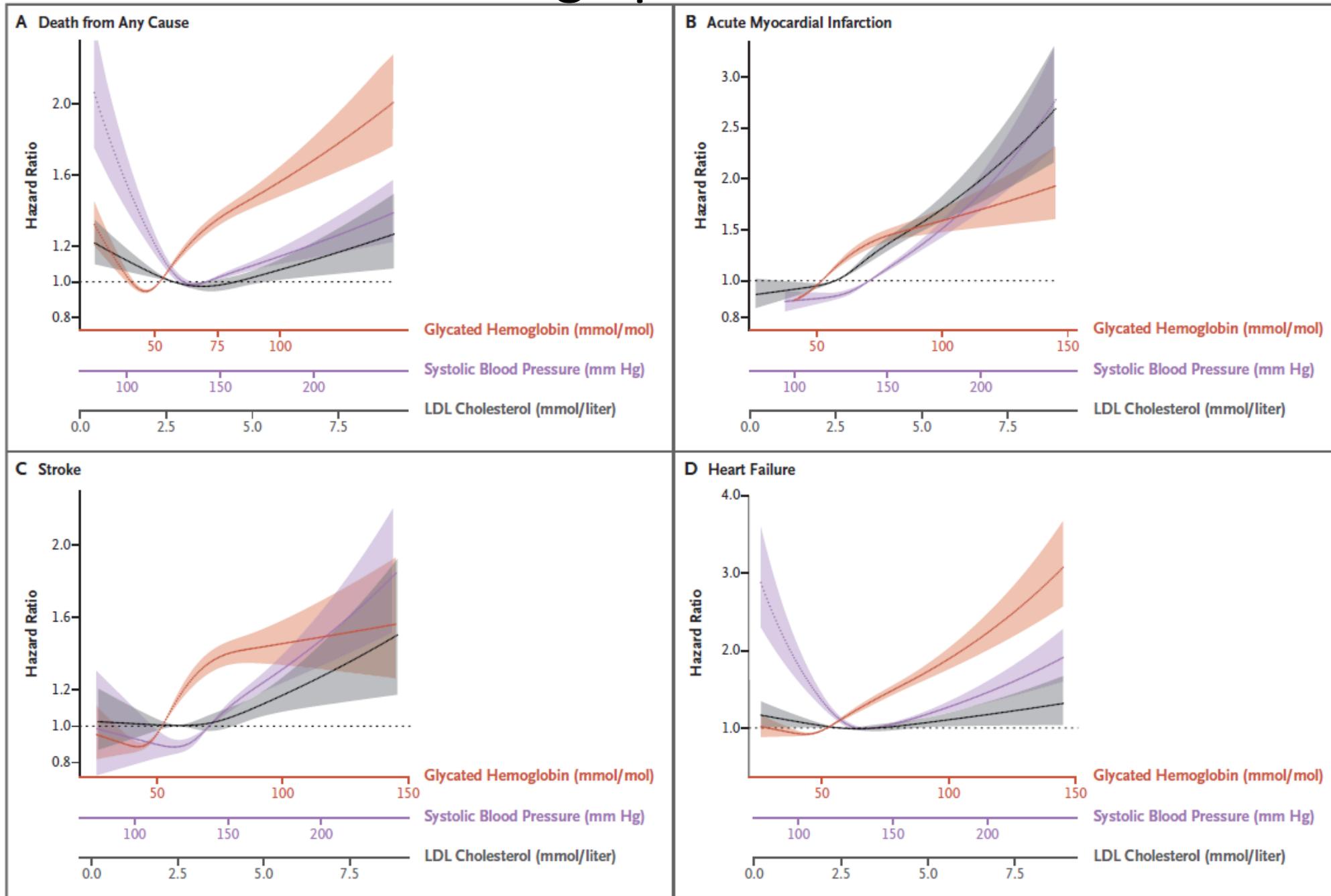
Adjustierte Ereignisrisiken der Diabetestherapie

im Hinblick auf verschiedene Altersgruppen und die Zielerreichung



*HbA_{1c} <7%, Blutdruck <140/80 mmHg, kein Vorhandensein einer Mikroalbuminurie, LDL-C < 97 mg/dl (2,4 mmol/l) und Nichtraucher

Assoziation zwischen Surrogatparameter und einem CV-Ereignis

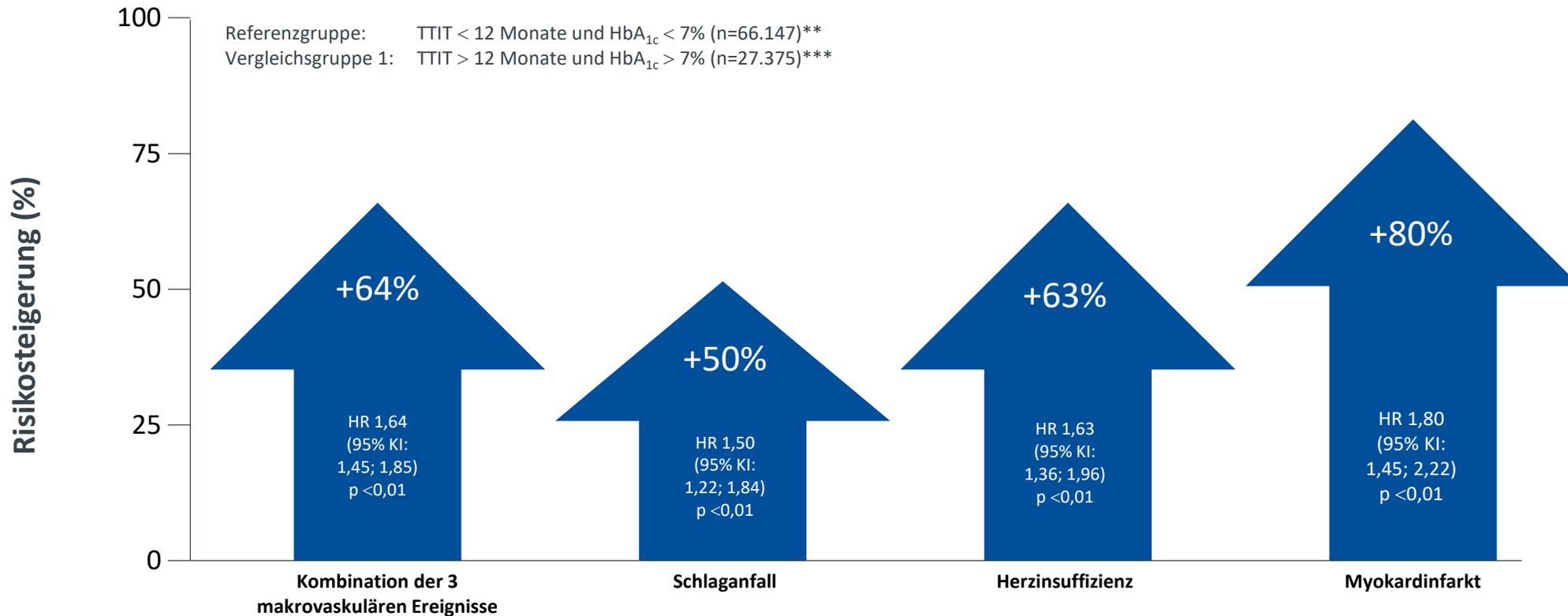


Eine retrospektive Kohortenstudie aus UK zeigte:

Verzögerte Intensivierung einer antidiabetischen Therapie könnte das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetes steigern

Subgruppe: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen

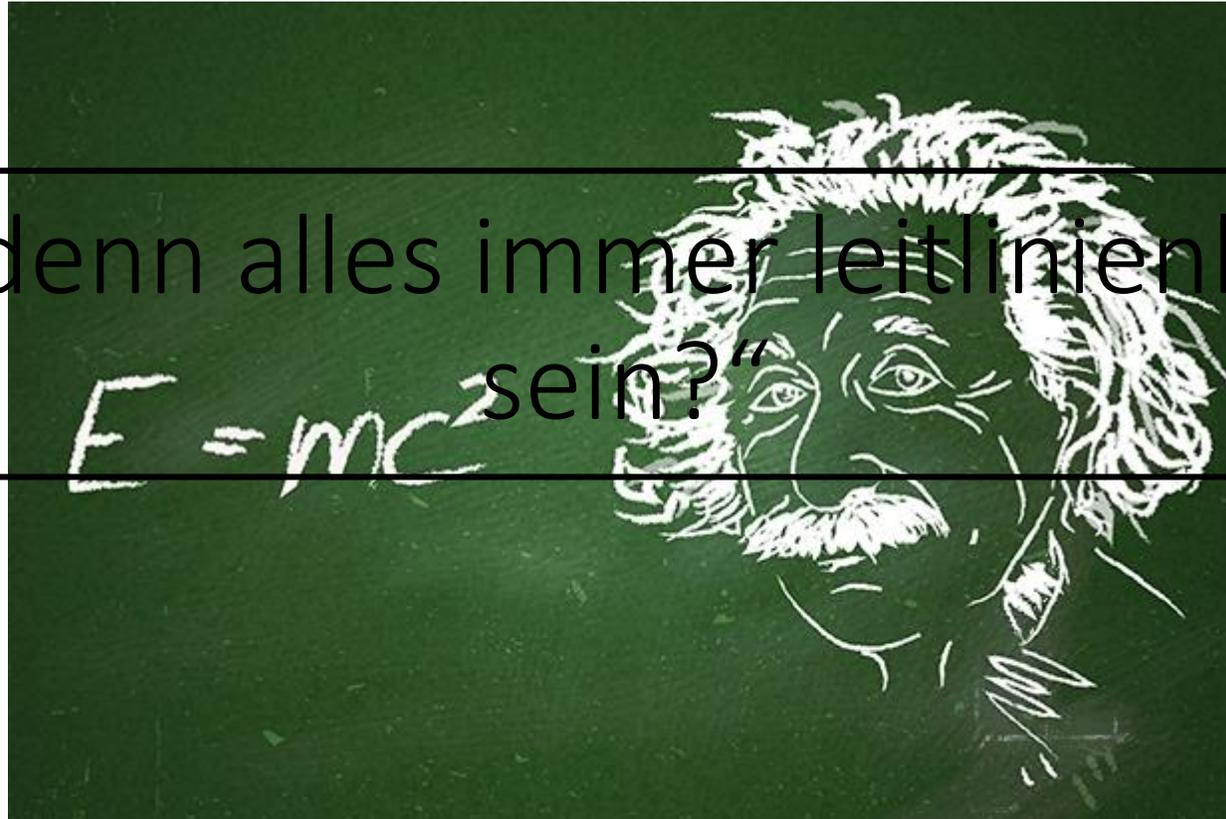
Einschlusskriterien: Mindestens 2 Verschreibungen eines beliebigen oralen Antidiabetikums oder Insulins innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose-Stellung



KI: Konfidenzintervall TTIT: Time to treatment intensification * Daten wurden extrahiert aus dem United Kingdom Clinical Practice Research Datalink **Referenzgruppe – TTIT <12Monate und HbA_{1c} < 7% (53 mmol/mol); immer <7% über 12 Monate nach Diagnose. ***Vergleichsgruppe 1 – TTIT ≥ 12 Monate und HbA_{1c} ≥7% (53 mmol/mol); Unterschied zwischen Vergleichsgruppe 2 – TTIT <12 Monate und HbA_{1c} ≥ 7% (≥53 mmol/mol) und Referenzgruppe während des mittleren Follow-ups von 5,3 Jahren; HR für Schlaganfall 1,28 (95% KI: 1,03; 1,60) p=0,025; HR für Herzinsuffizienz 1,14 (95% KI:0,94; 1,40) p=0,19; HR für die Kombination der 3 makrovaskulären Ereignisse 1,22 (95% KI: 1,07;1,38) p<0,01; HR für Myokardinfarkt 1,37 (95% KI: 1,09; 1,72) p<0,01. Übersichtshalber wurde in der Grafik nur der Unterschied zwischen Vergleichsgruppe 1 und Referenzgruppe dargestellt.

•Modifiziert nach: Paul SK et al. Delay in treatment intensification Increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes Cardiovasc Diabetol. 2015 Aug 7;14:100.

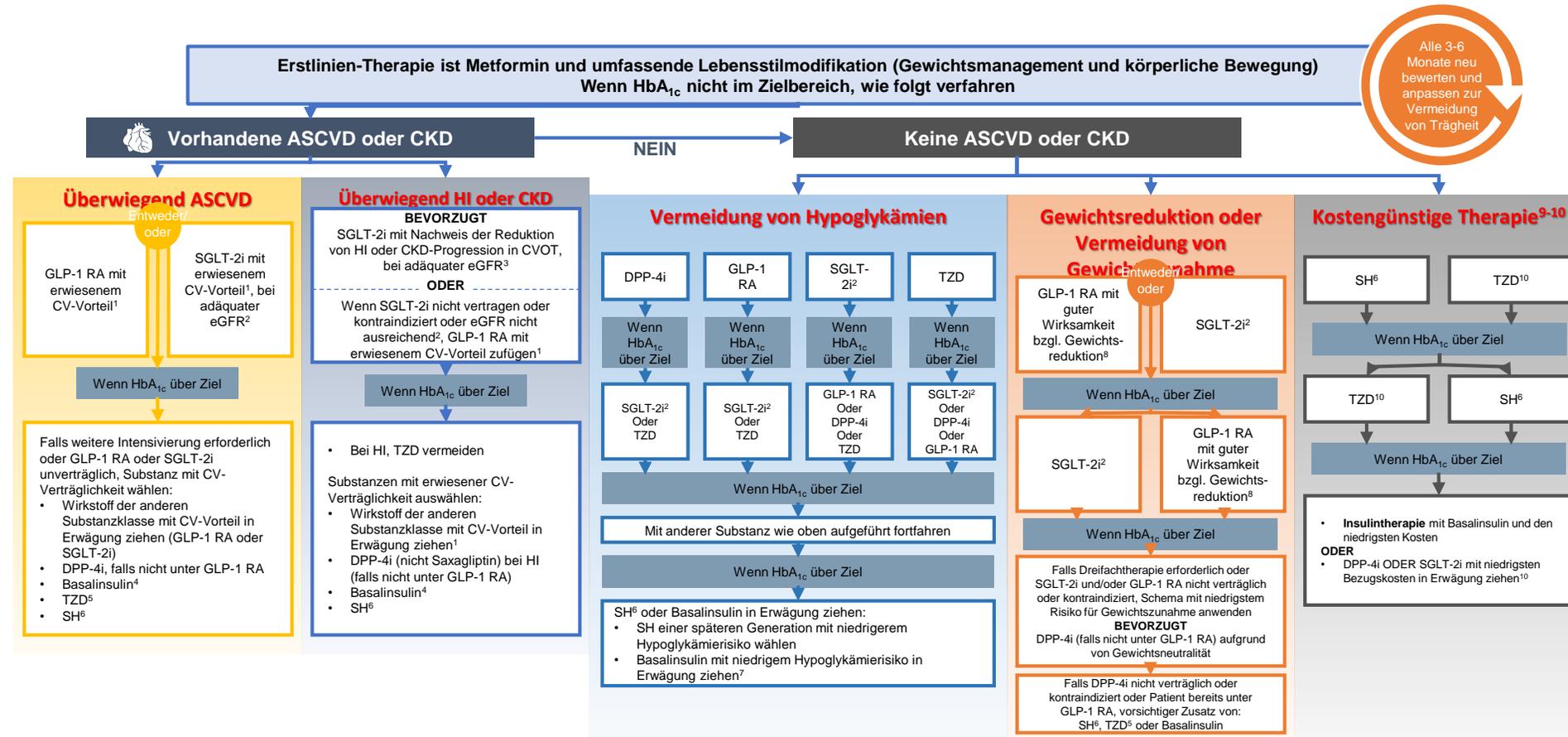
„Muss denn alles immer leitlinienkonform
sein?“



"Fantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt."

Neuer Therapie-Algorithmus Gesamtüberblick

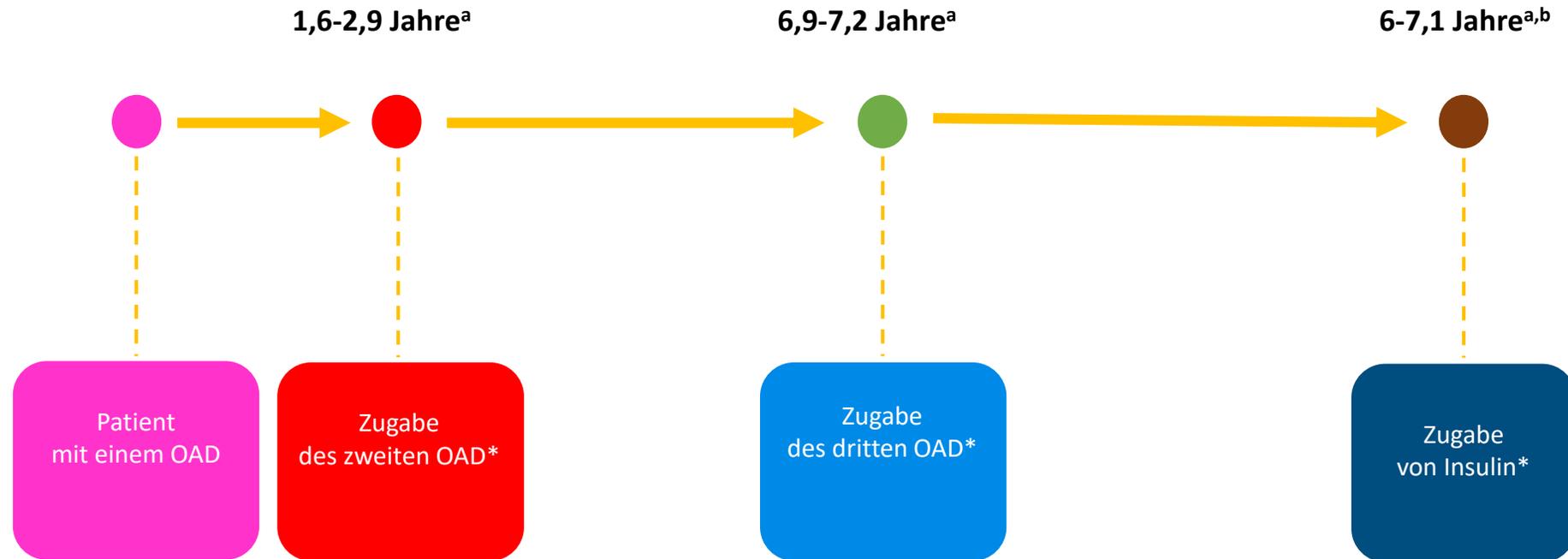
Mit Kostenaspekt



ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CKD, chronische Nierenerkrankung; CV, kardiovaskulär; CVOT, kardiovaskuläre Endpunkt-Studien; DPP-4i, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1 RA, Glukagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonist; HI, Herzinsuffizienz; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Contransporter-2-Inhibitor; SH, Sulfonylharnstoff; TZD, Thiazolidindion.

Therapieintensivierung: So sieht die Realität leider häufig aus

Verzögerung der Therapieintensivierung traten bei jedem Intensivierungsschritt auf

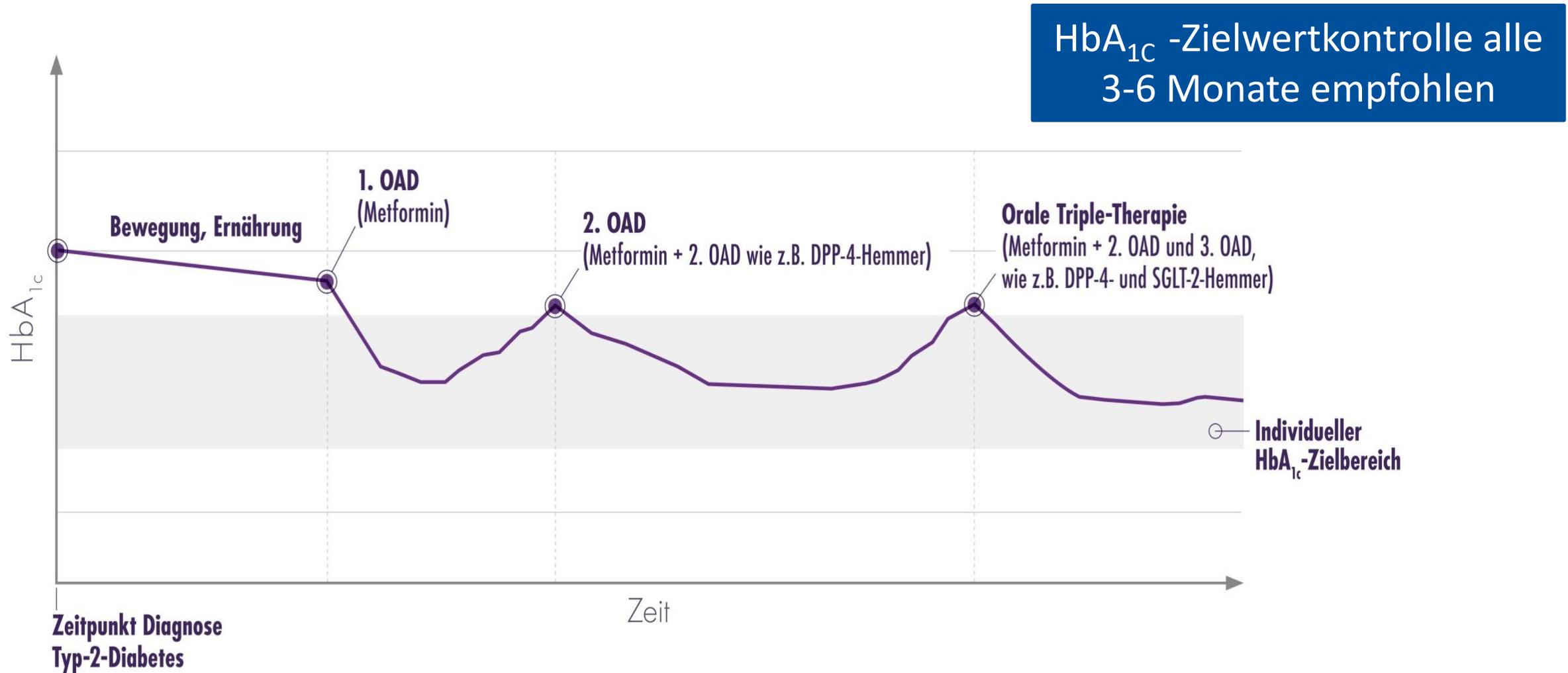


* Ab dem Zeitpunkt, ab dem HbA1c $\geq 7,0\%$, $\geq 7,5\%$ oder $\geq 8,0\%$ war

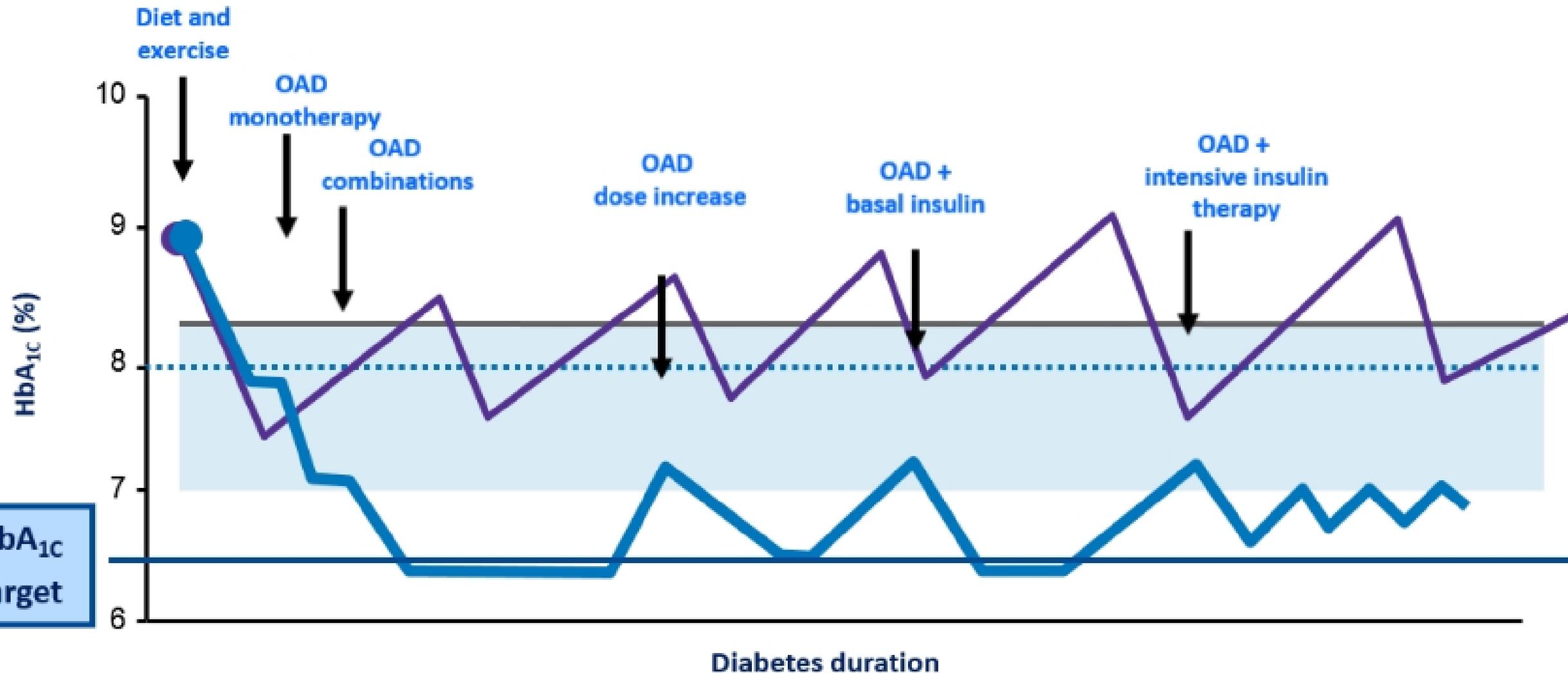
^a Ab dem jeweils vorherigen Intensivierungsschritt und alle Angaben sind Mediane

^b 6 Jahre bei 3 OADs, 7,2 Jahre bei 2 OADs, 7,1 Jahre bei einem OAD

Beispielhafter Krankheitsverlauf bei Typ-2-Diabetes und mögliches Vorgehen entsprechend der Empfehlungen der DDG/DGIM Praxisempfehlungen 2018

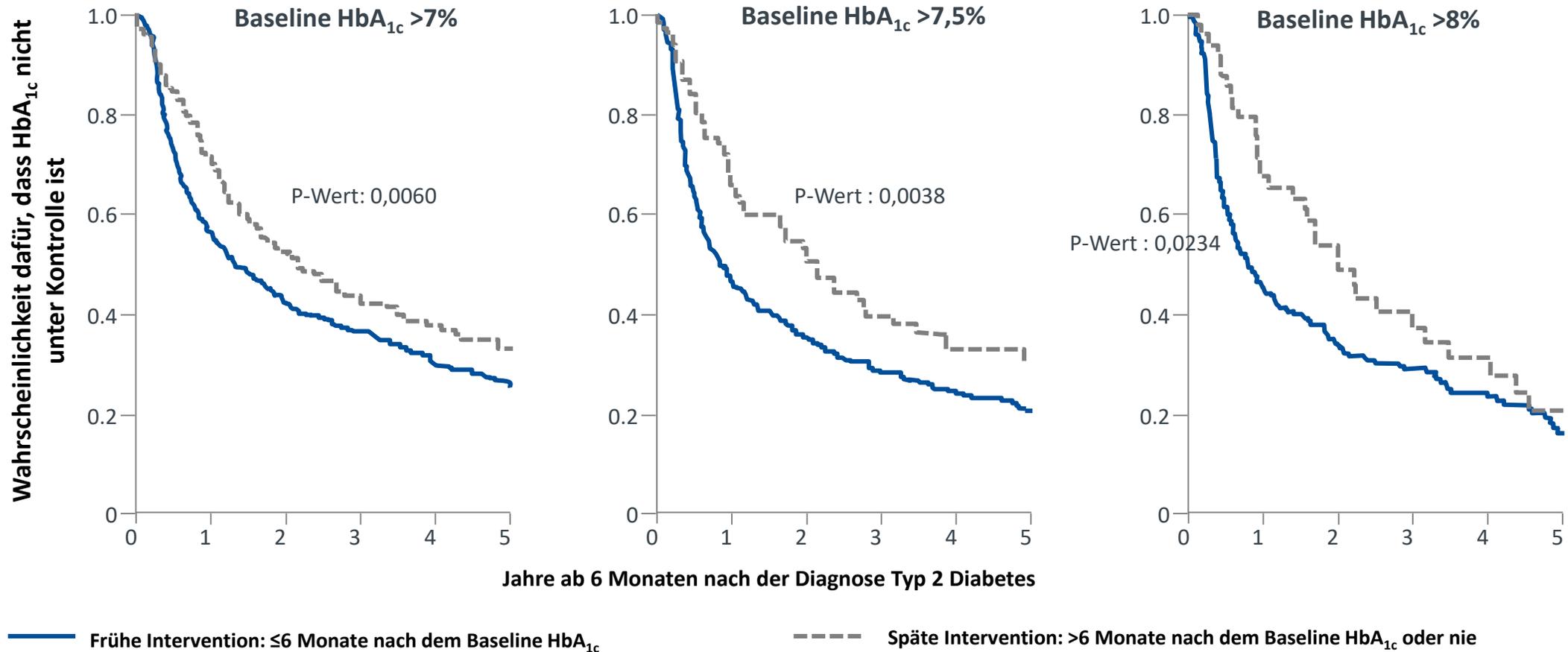


From 'treat to fail' to 'proactive individualised glucose management'

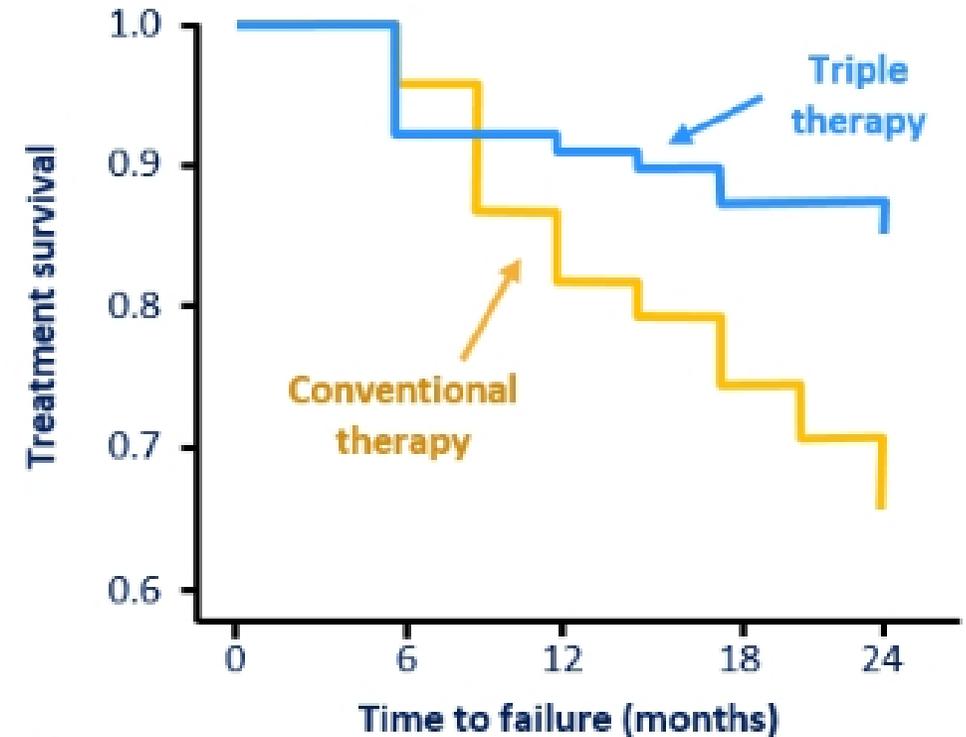
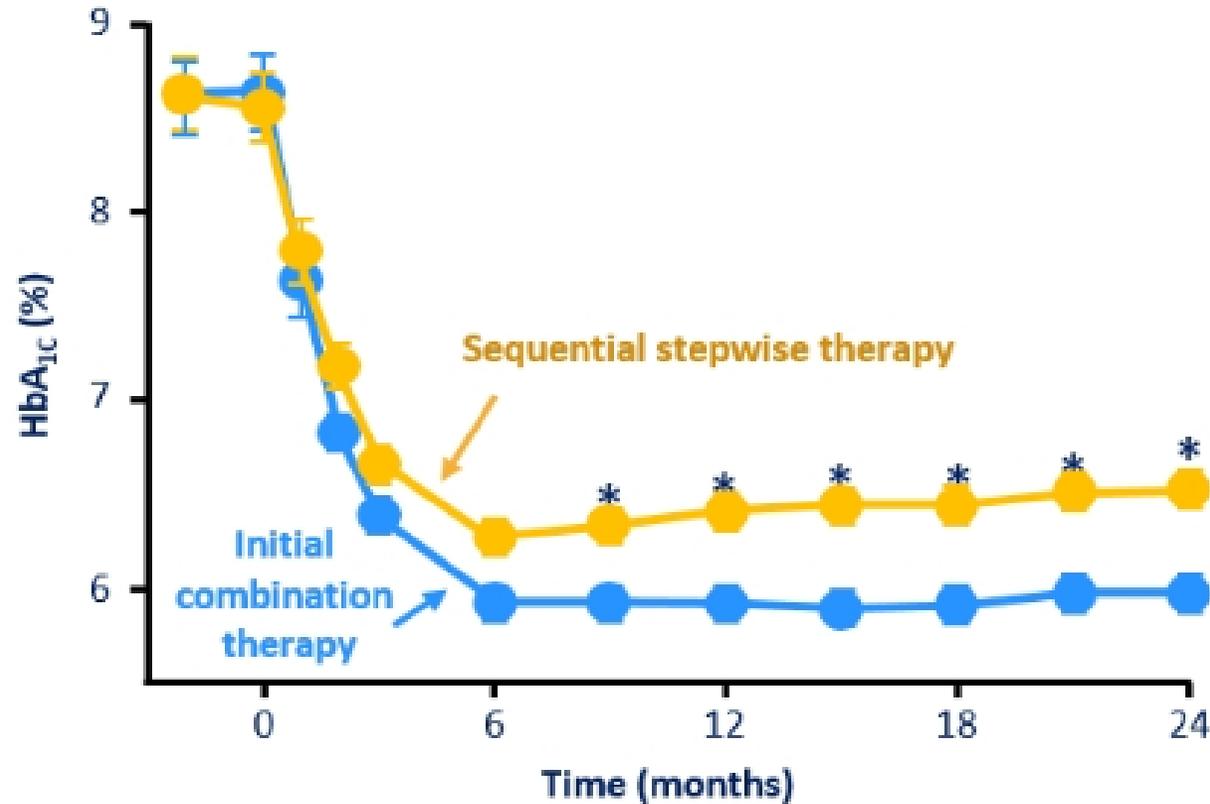


Frühe Therapieintensivierung kann die Glukosekontrolle verbessern!

- Kaplan-Meier Kurven bis zu dem Zeitpunkt an dem der HbA_{1c} unter Kontrolle ist, für:



Early proactive treatment may be more effective in sustaining glycaemic control vs sequential add-on therapy: EDICT



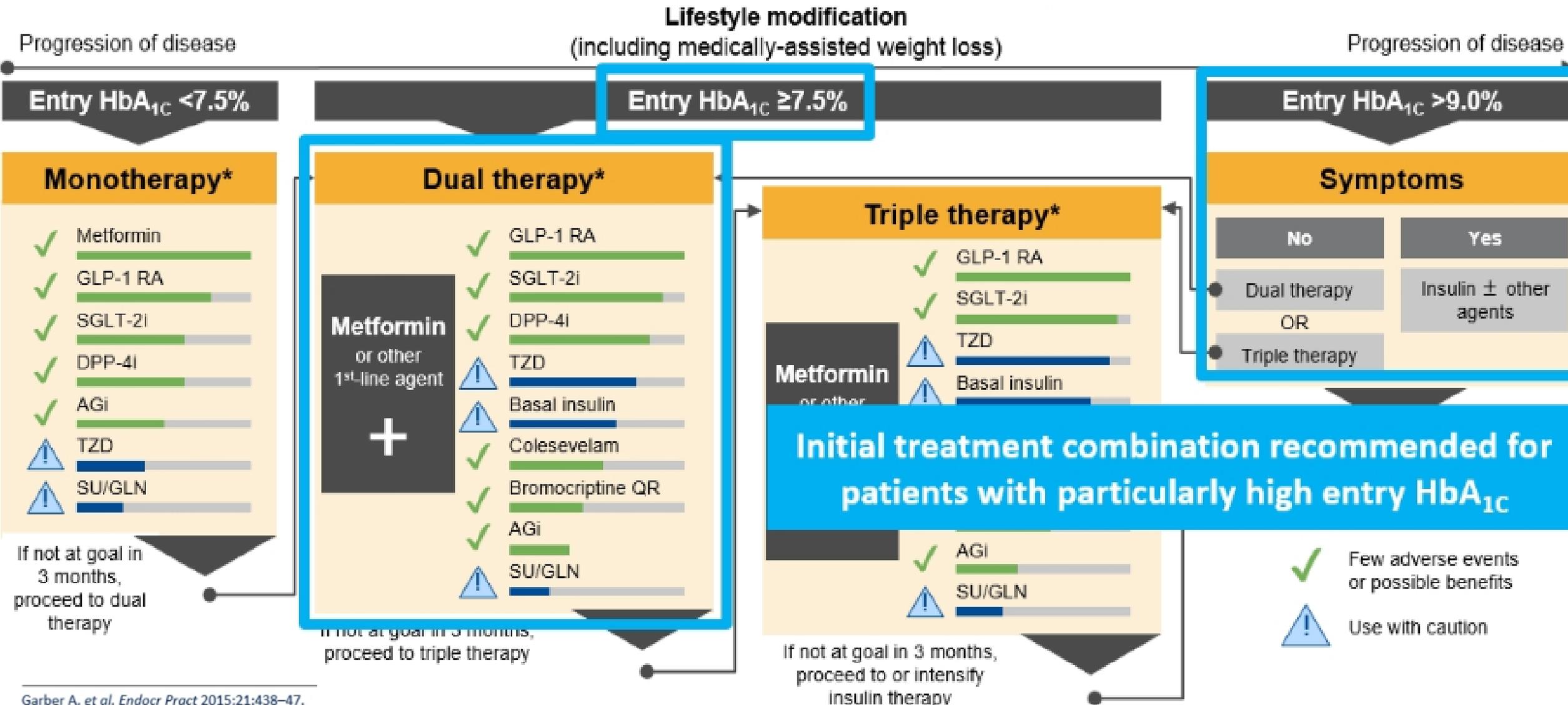
| Number | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|----------------|-----|----|----|----|----|
| Conventional | 115 | 91 | 81 | 73 | 70 |
| Triple therapy | 106 | 79 | 75 | 69 | 65 |

*P<0.01.

The triple therapy group was treated with metformin/thiazolidinedione/GLP-1 receptor agonist; the conventional group was treated with metformin with sequential addition of a sulfonylurea followed by basal insulin.

EDICT, Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for type 2 diabetes.

Combination therapy is recommended in international treatment guidelines: AACE/ACE



Garber A, et al. *Endocr Pract* 2015;21:438-47.

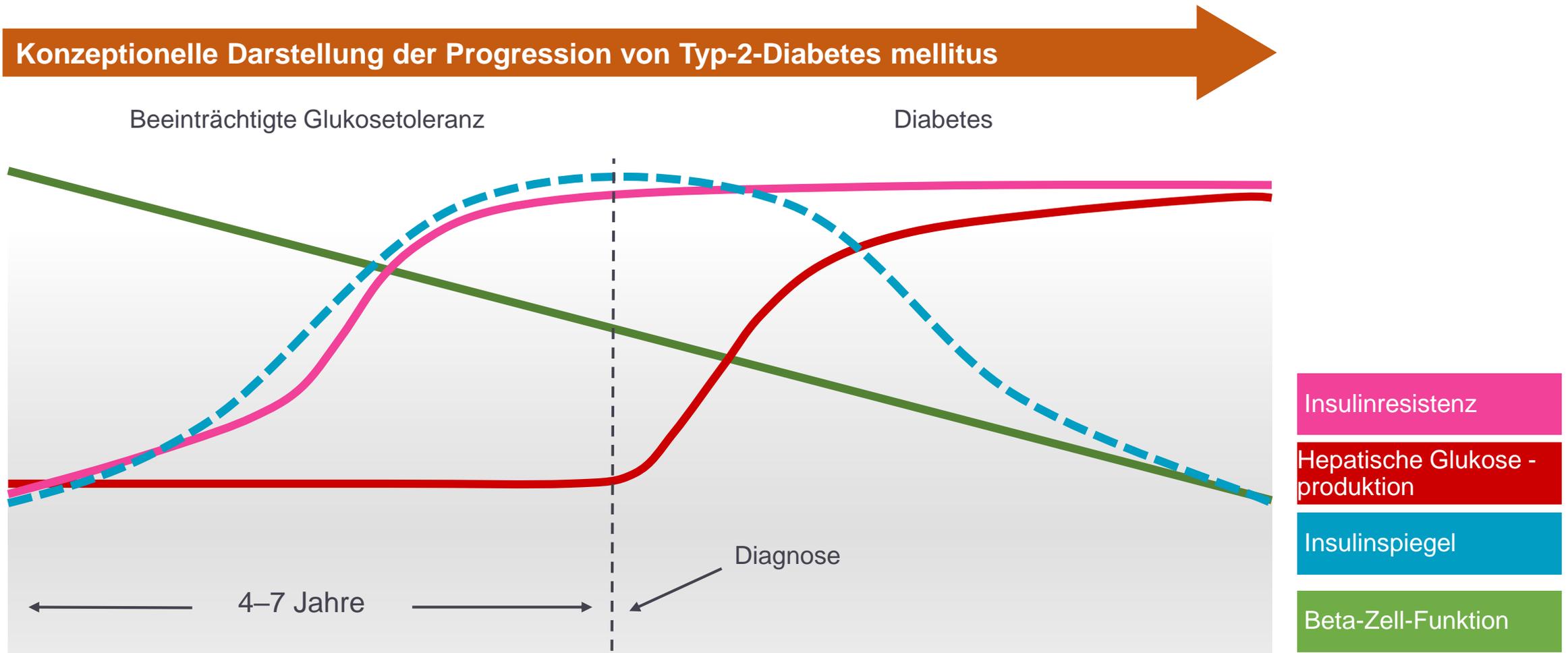
*Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage.

„#deep dive: a look at the pathophysiology“



"Schau ganz tief in die Natur – und dann verstehst Du alles besser."

Typ-2-Diabetes ist eine progrediente Erkrankung

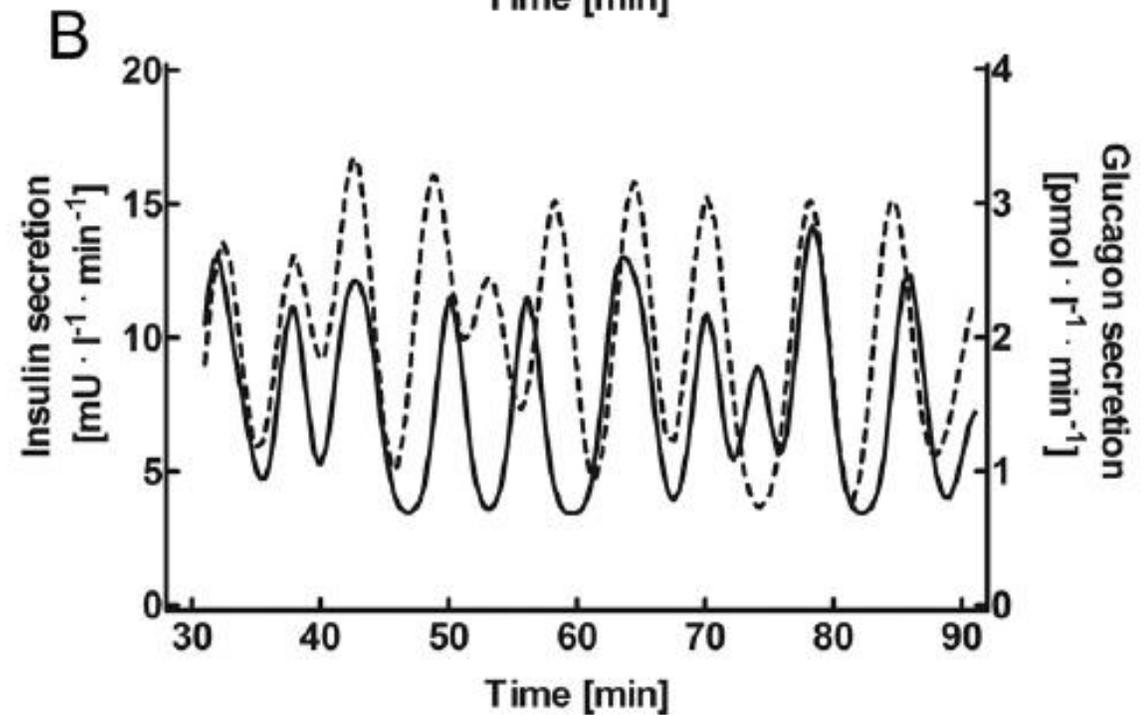
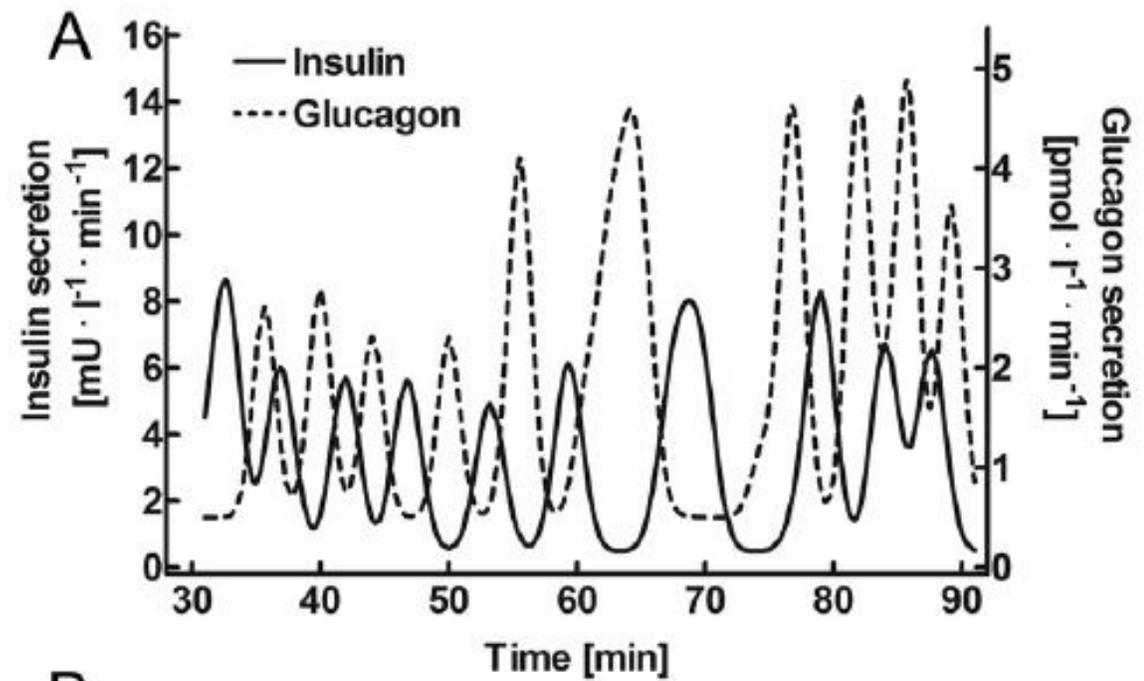


Modifiziert nach Ramlo-Halsted BA et al. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prim Care. 1999;26:771–789.

Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4047–4058.

Impaired Crosstalk between Pulsatile Insulin and Glucagon Secretion in Prediabetic Individuals

A = gesund
B = prädiabetisch



Gluko- und Lipotoxizität an Betazelldestruktion beteiligt

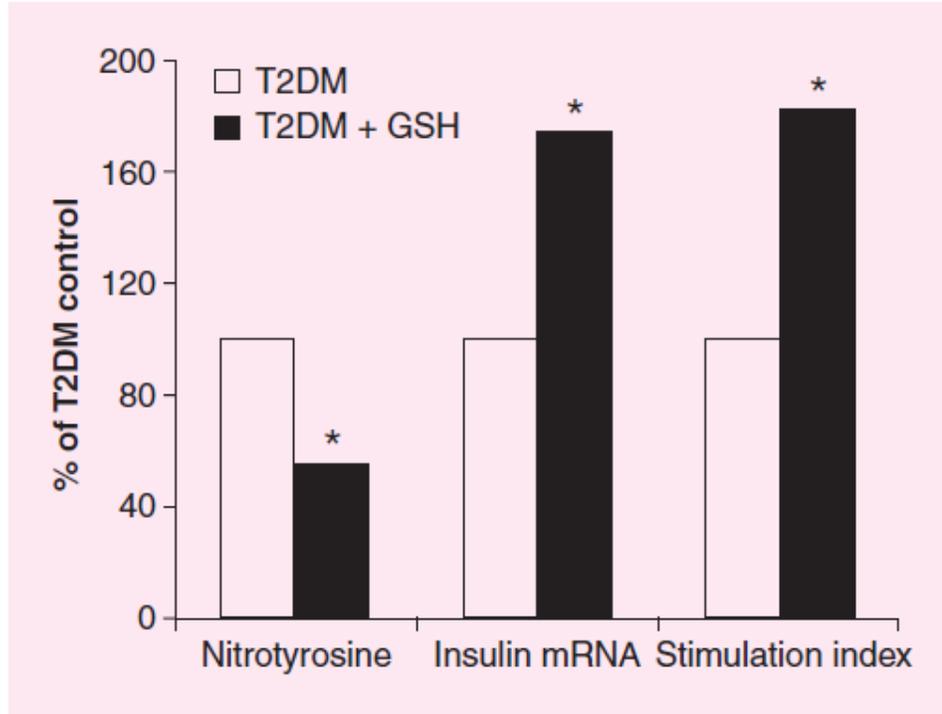


FIGURE 2 Effect of glutathione on glucose-stimulated insulin secretion and nitrotyrosine levels in islets from patients with Type 2 diabetes. GSH, glutathione; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; * $P < 0.05$ vs. Type 2 diabetes. Adapted from Del Guerra *et al.* [20].

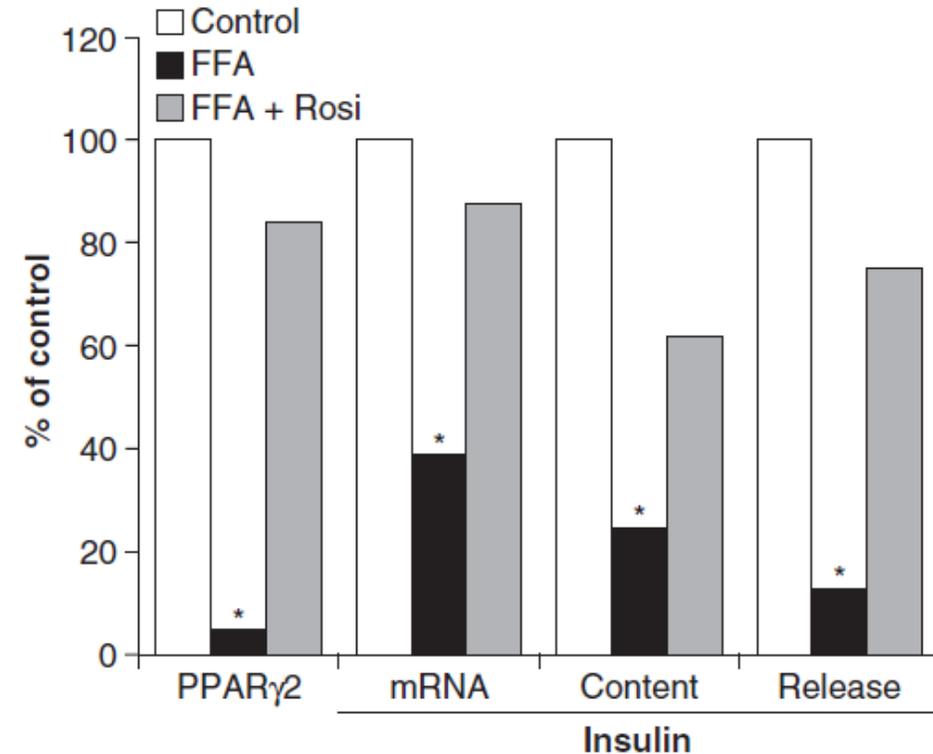
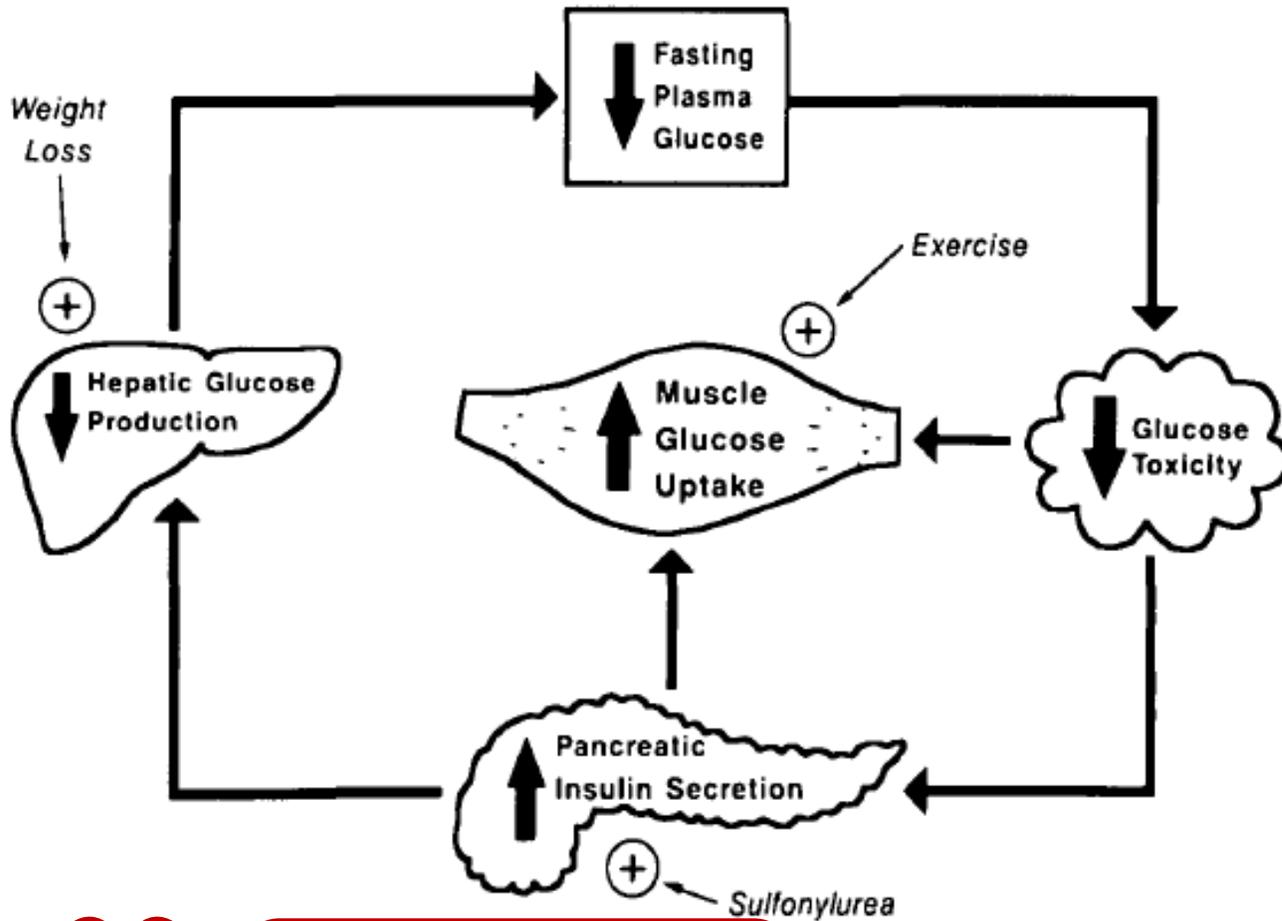


FIGURE 3 Effects of FFA on PPAR- γ and insulin mRNA expression, glucose-stimulated insulin secretion and insulin content in isolated human islets. FFA, free fatty acids; PPAR- γ , proliferator-activated receptor-gamma; Rosi, rosiglitazone. * $P < 0.05$ vs. control. Adapted from Lupi *et al.* [41].

Wie verändere ich den Metabolismus?



**Insuline
Inkretine
SGLT2-RA**

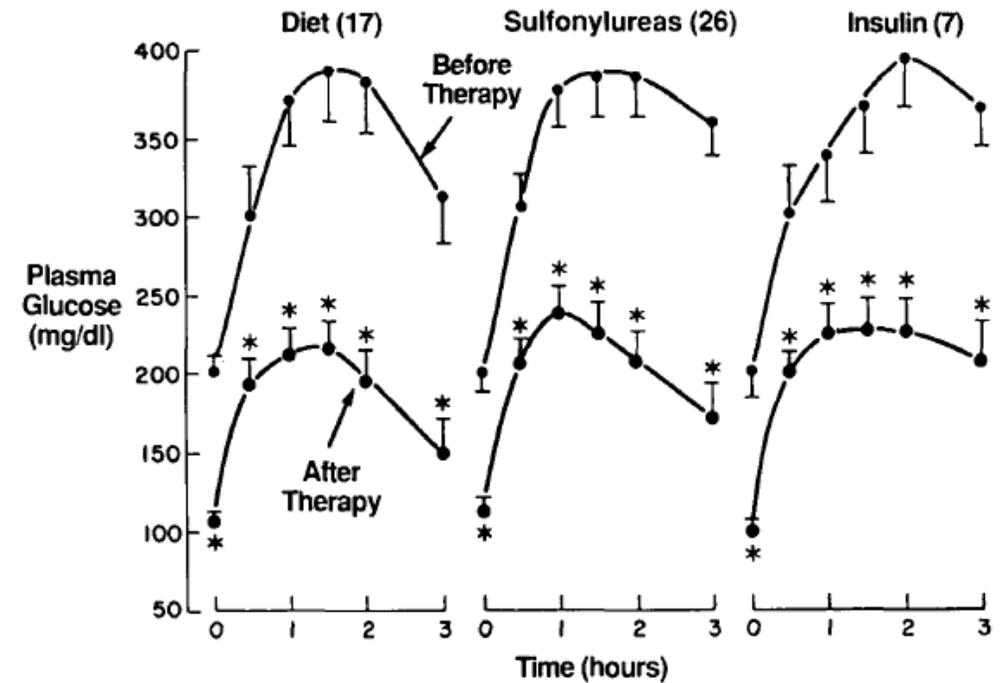


FIG. 10. Effect of treatment with diet (weight loss), sulfonylureas, and insulin on plasma glucose concentration during oral glucose tolerance test in non-insulin-dependent diabetic subjects. * $P < 0.01$ vs. before therapy. Numbers in parentheses indicate n subjects. From Kosaka et al. (43).

Wie verändere ich den Metabolismus?

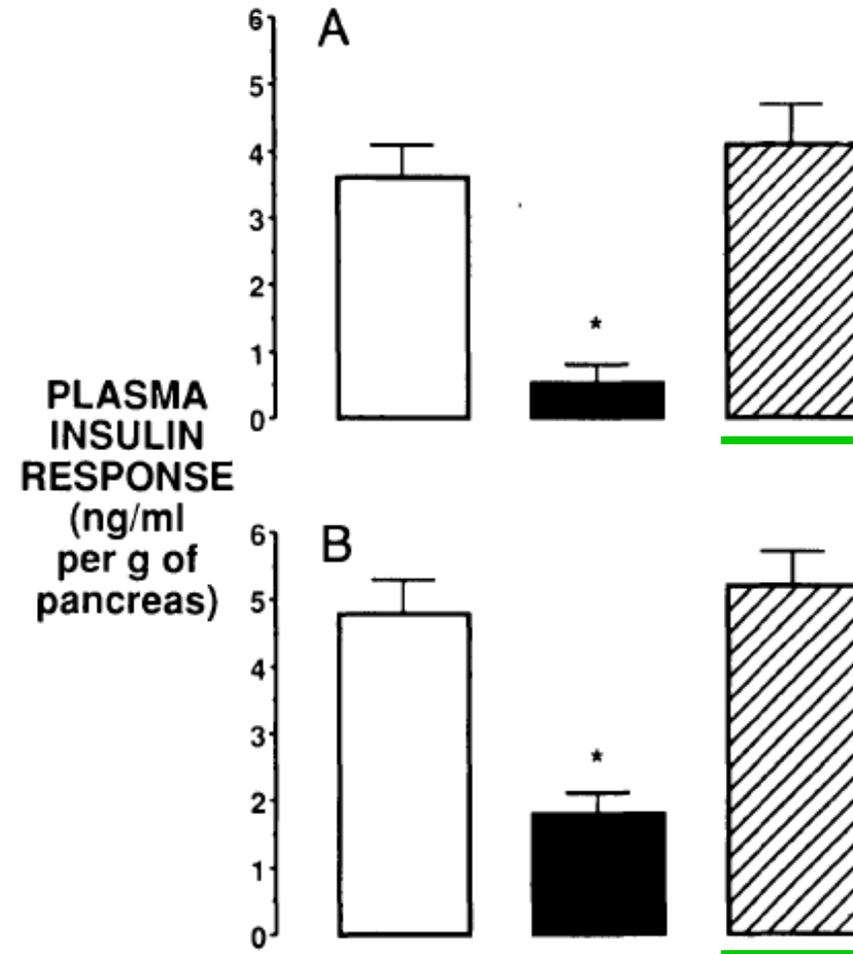
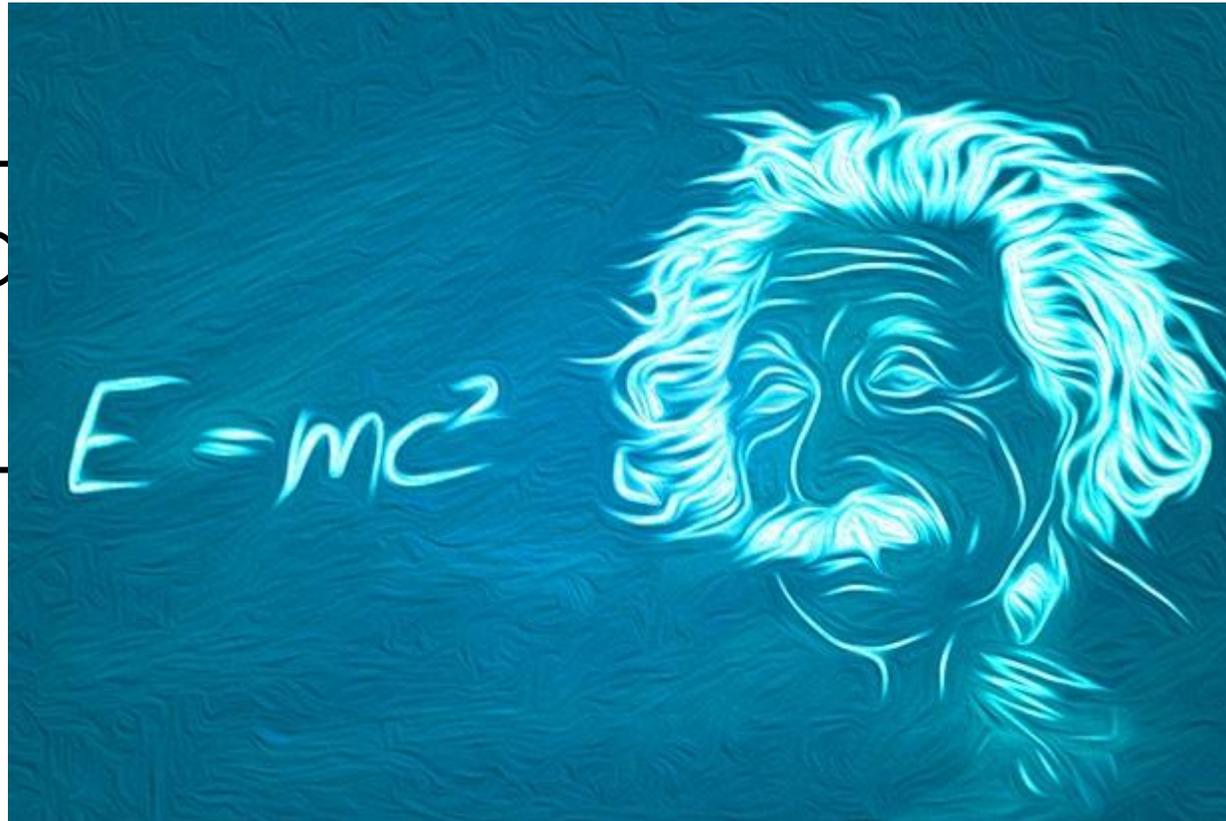


FIG. 3. Mean early (0- to 10-min; **A**) and late (10- to 60-min; **B**) plasma insulin responses expressed per gram of pancreatic tissue during +5.6-mM hyperglycemic clamp study performed in sham-operated controls (*open bars*), 90%-pancreatectomized diabetic rats (*solid bars*), and pancreatectomized rats treated with phloridzin (*hatched bars*). * $P < 0.01$ vs. control. Reproduced from *J Clin Invest* (66) by copyright permission of the American Society for Clinical Investigation.

„Spielt o



pt noch

"Man muss vor allem kritisch gegen sich selbst sein."



Leonhard Thompson, Frühjahr 1922



Banting and Best with the first dog treated with insulin

**Insulin ist das einzige
Diabetesmedikament ohne
Kontraindikationen.**

Subgruppen des „Erwachsenen-Diabetes“

Diabetestypen in SDR (Scania Diabetes Registry)

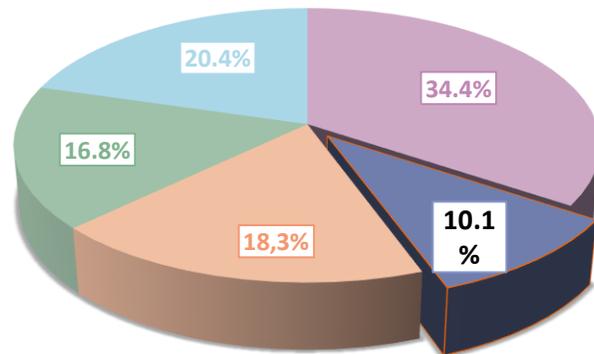
Clusterbildung aufgrund der Analyse von Alter, BMI, Auto-Antikörpern, HbA_{1c}, HOMA2-B und HOMA2-IR

Ausschließlich oder überwiegend mit Insulin therapierbar



SAID

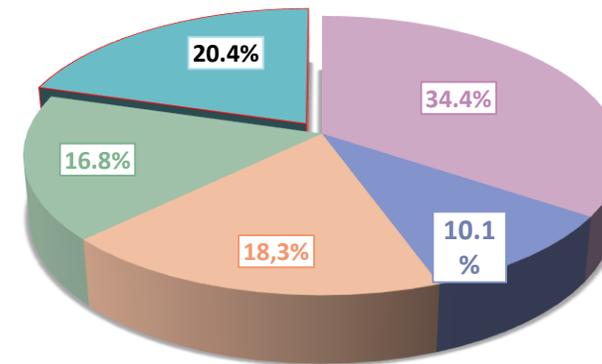
Severe autoimmune diabetes
(GAD-AK)



Entspricht im wesentlichen dem **T1DM**, relativ früher Beginn, hohe HbA_{1c}-Werte, gestörte Insulinsekretion, Vorliegen von GADA (Autoantikörper)

SIDD

Severe insulin-deficient diabetes
(HOMA2-B mit c-Peptid)



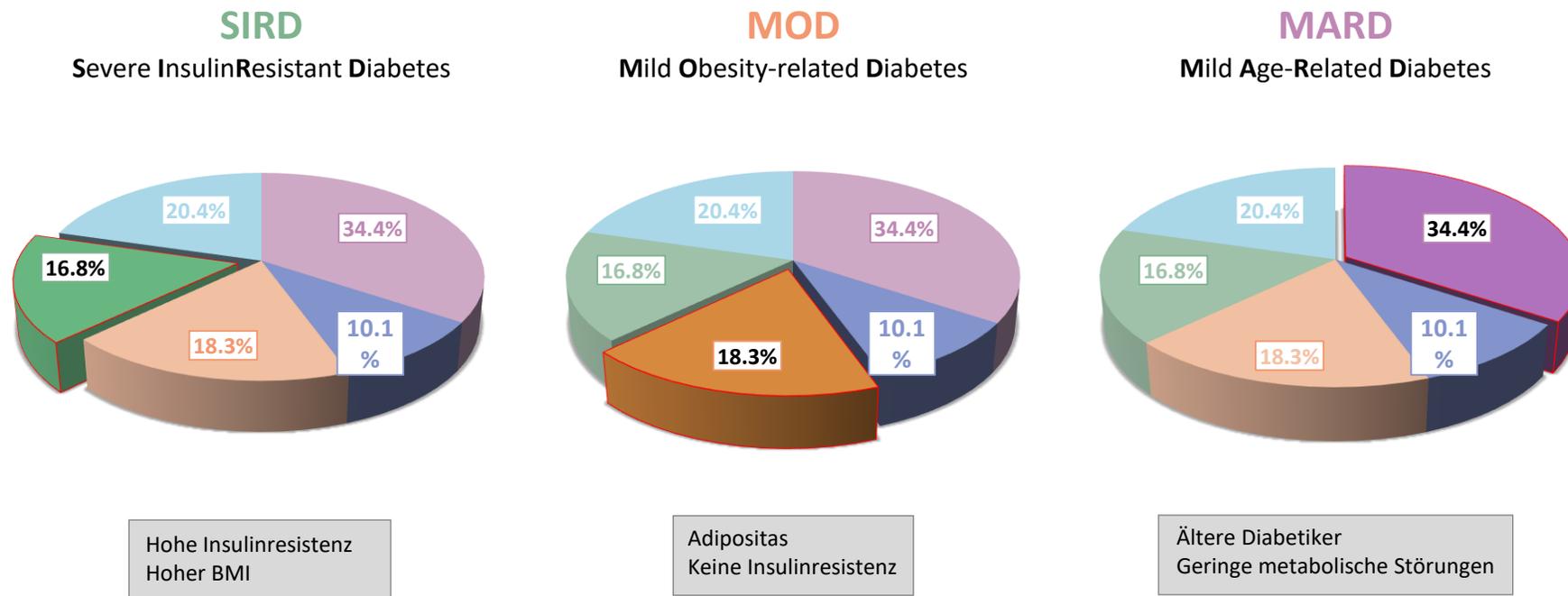
Hohe HbA_{1c}-Werte, gestörte Insulinsekretion, mäßige Insulinresistenz

Subgruppen des „Erwachsenen-Diabetes“

Diabetestypen in SDR (Scania Diabetes Registry)

Clusterbildung aufgrund der Analyse von Alter, BMI, Auto-Antikörpern, HbA_{1c}, HOMA2-B und HOMA2-IR

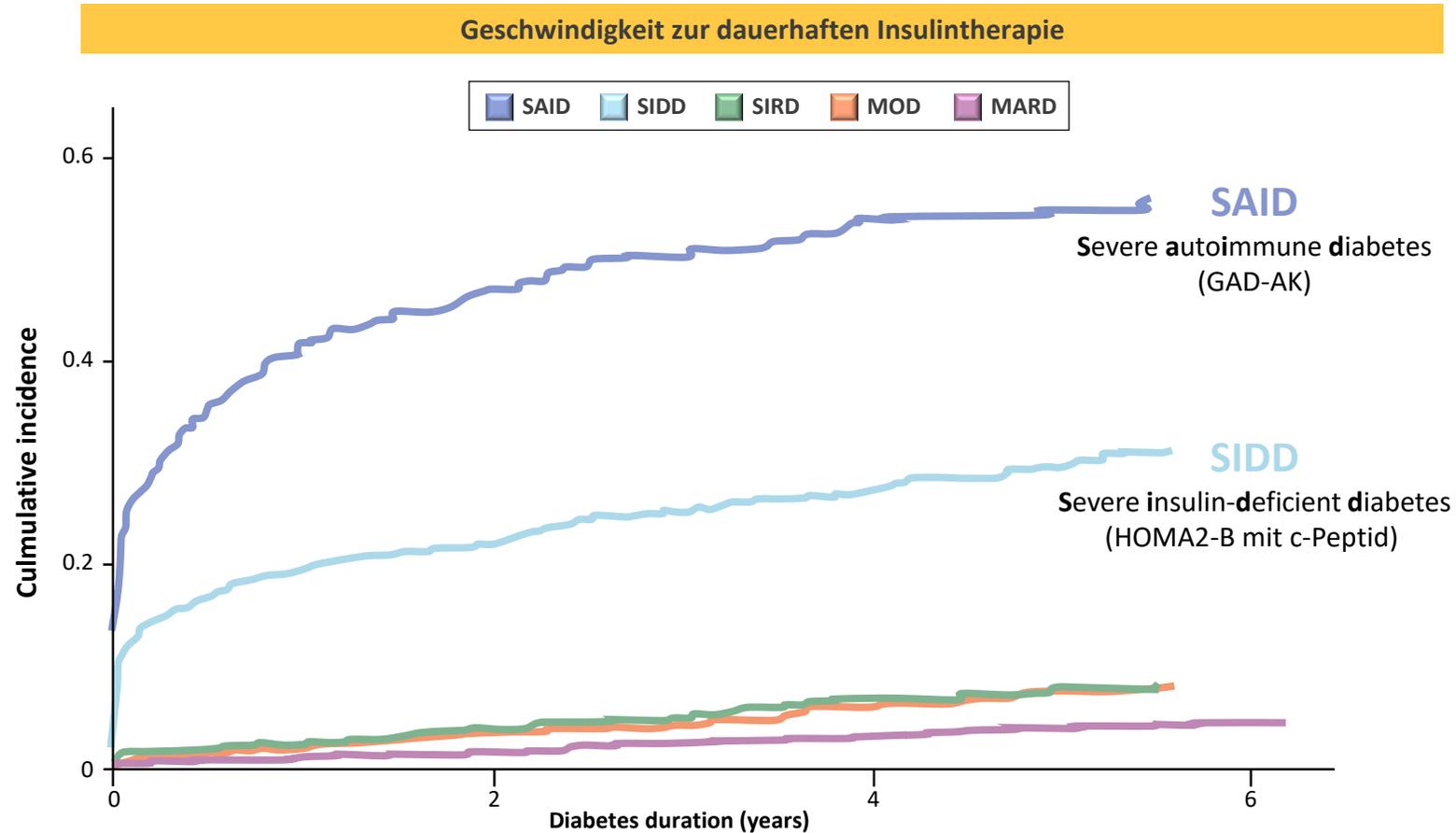
2. Mit OAD / GLP-1RA / Insulin therapierbar



Subgruppen des „Erwachsenen-Diabetes“

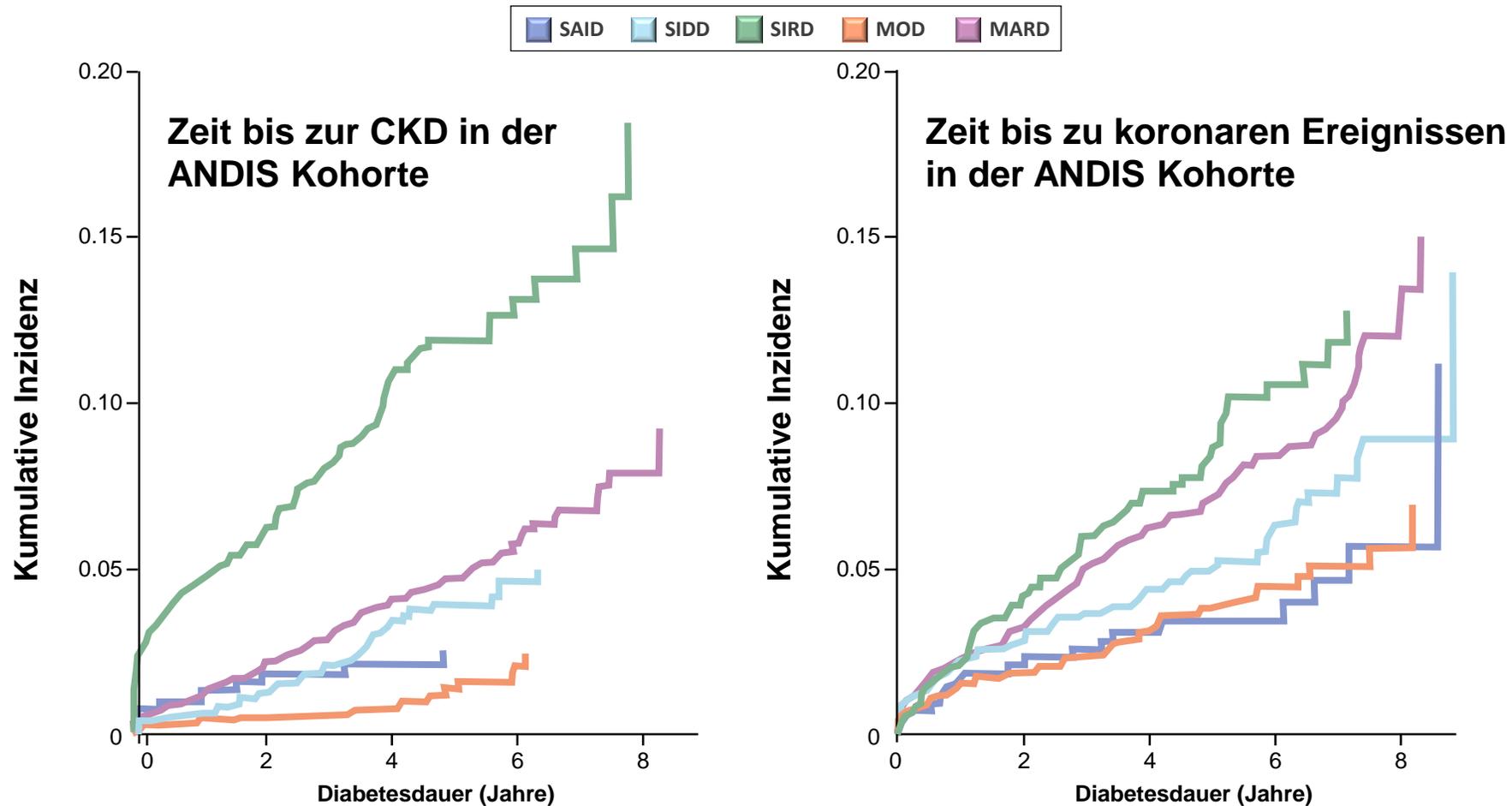
Diabetestypen in ANDIS (All New Diabetics in Scania)

Clusterbildung aufgrund der Analyse von Alter, BMI, Auto-Antikörpern, HbA_{1c}, HOMA2-B und HOMA2-IR



Subgruppen des „Erwachsenen-Diabetes“

Zeit bis zur Niereninsuffizienz bzw. zum CV-Tod

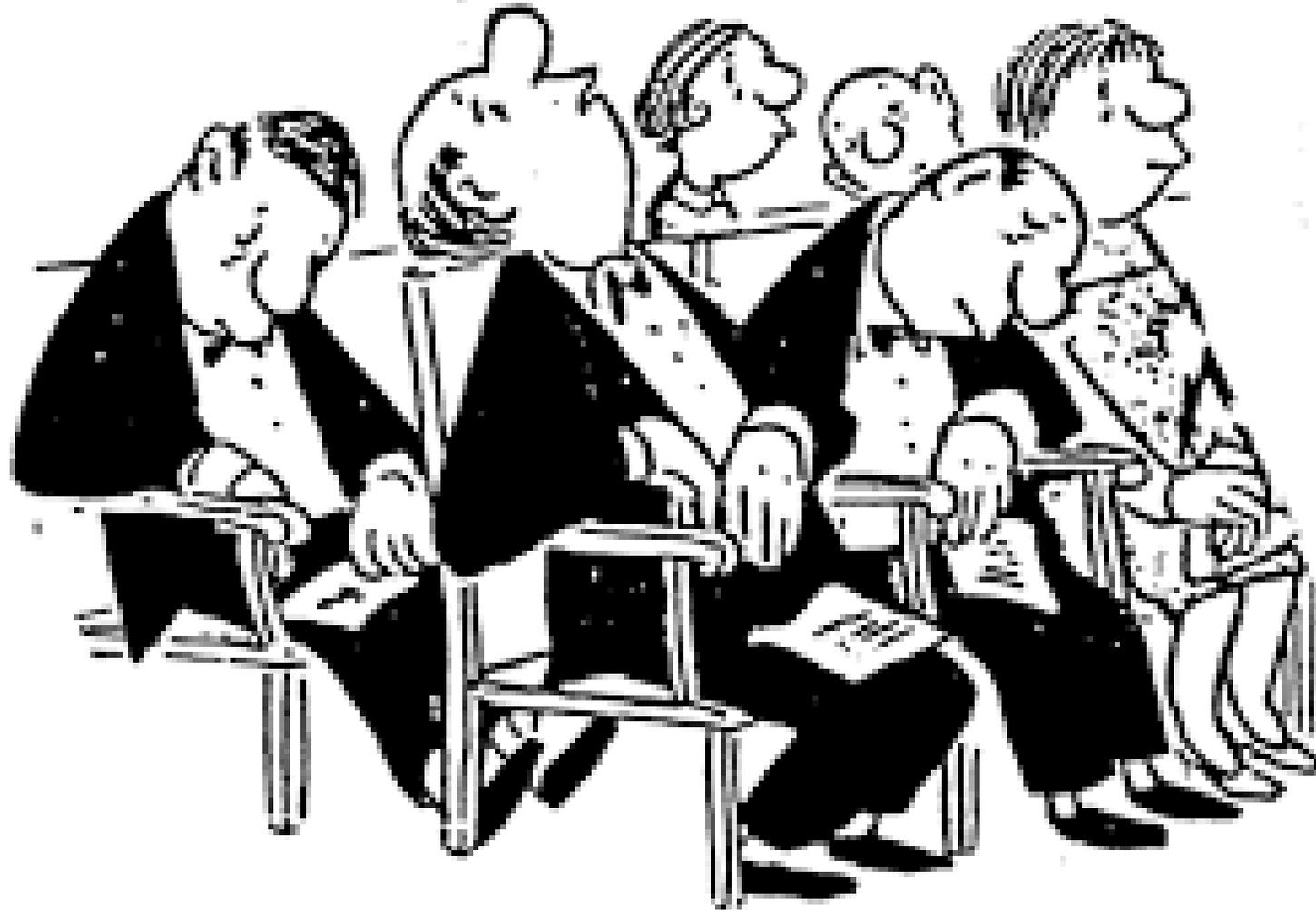


Fazit

Rasche und konsequent normnahe Glykämieelage verbessert signifikant das langfristige outcome („hit hard and early“).

Im Sinne einer stratifizierten multimodalen Diabetestherapie sollte auch der Einsatz einer primären antidiabetischen Zwei- u./o. Dreifachtherapie in Erwägung gezogen werden.

Der Stellenwert der Insulintherapie bleibt auch im Zeitalter bahnbrechender CVOTs unantastbar.



Loriot

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Back Up