

## 8. Symposium Balgrist zum diabetischen Fuss

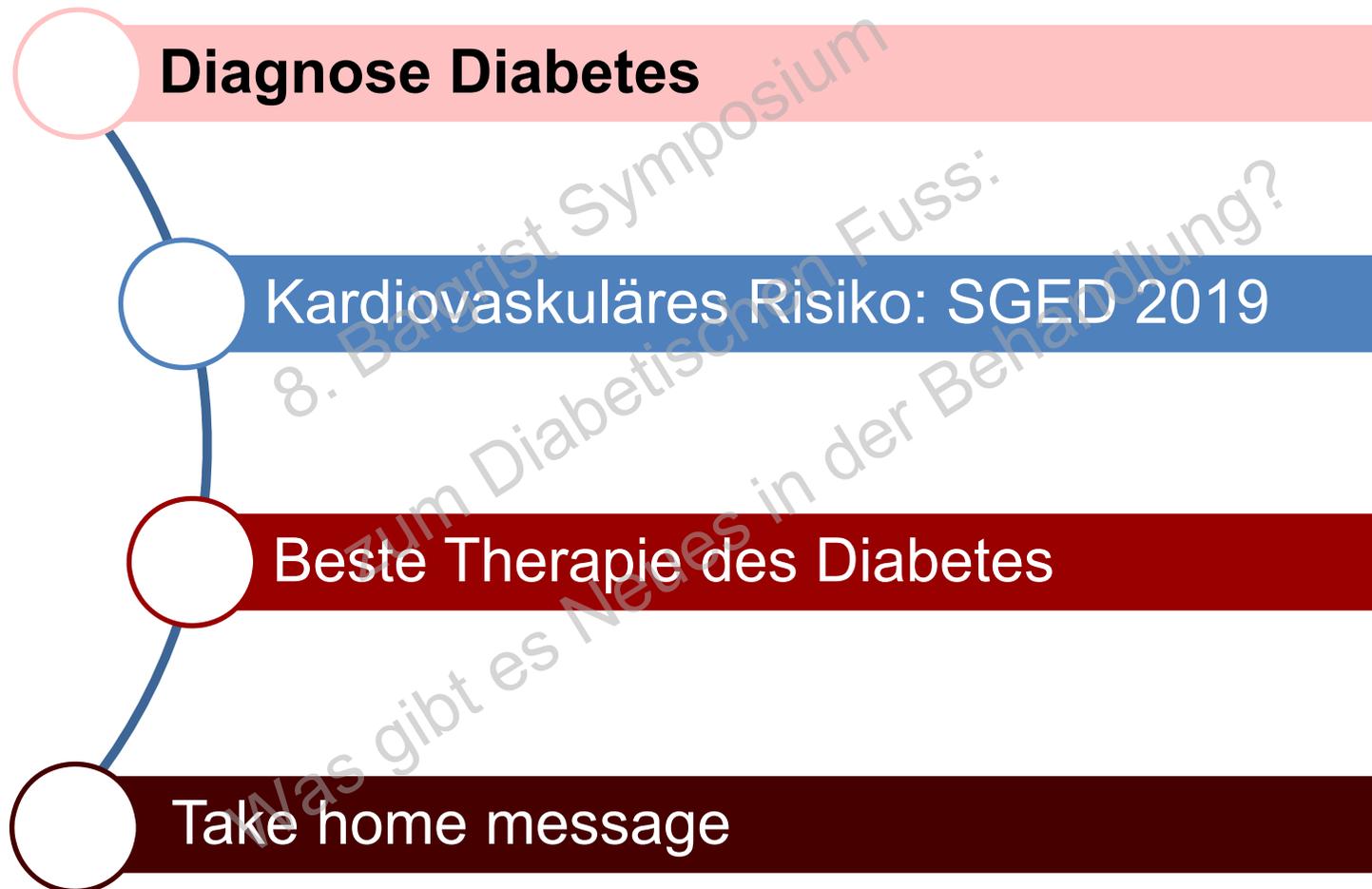


# DIAGNOSE UND THERAPIE DIABETES MELLITUS



**Roger Lehmann**  
**Universitätsspital Zürich**

# DIAGNOSE UND THERAPIE DIABETES



# Wachstum Diabetes Population > 600 Millionen Personen im Jahre 2045<sup>1</sup>

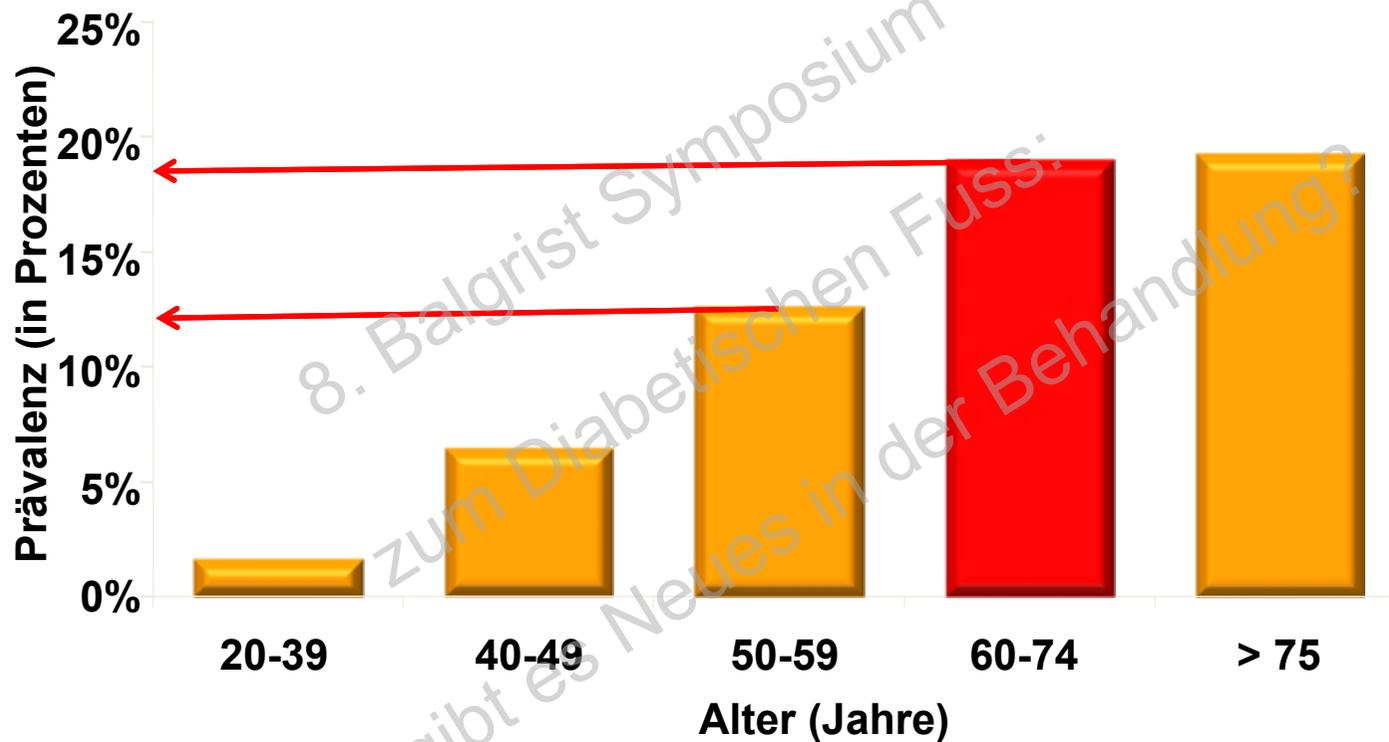


**CH: >500'000; 6.4% der Bevölkerung**

**Welt Diabetes 2107: 225 Mio  
Welt Diabetes 2045: 629 Mio  
Heute: 5.6% der Bevölkerung**

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. International Diabetes Federation; 2017.

# Diabetes Prävalenz und Alter



# Screening auf Diabetes

- Nüchtern-Blutzucker?
  - $< 5.6$  mM: normal
  - $\geq 7.0$  mM: Diabetes
- OGTT?
  - 2 h Wert  $< 7.8$  mM: normal
  - 2 h Wert  $\geq 11.1$  mM: Diabetes
- HbA1c?
  - $< 5.7$  %: normal
  - $\geq 6.5$  %: Diabetes mellitus



## Blutzuckerkriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus

1. Plasmaglukose beliebiger Zeitpunkt  $\geq 11.1$  mmol/l  
(und Symptome des Diabetes mellitus)

oder

2. Plasmaglukose nüchtern  $\geq 7$  mmol/l  
(nach  $\geq 8$  Stunden Fasten)

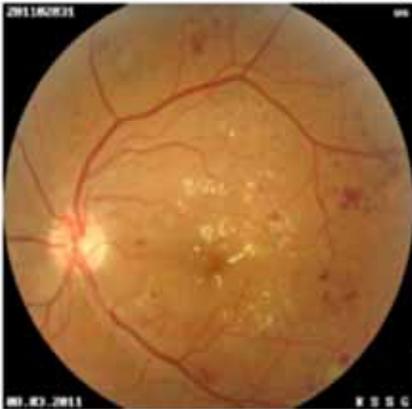
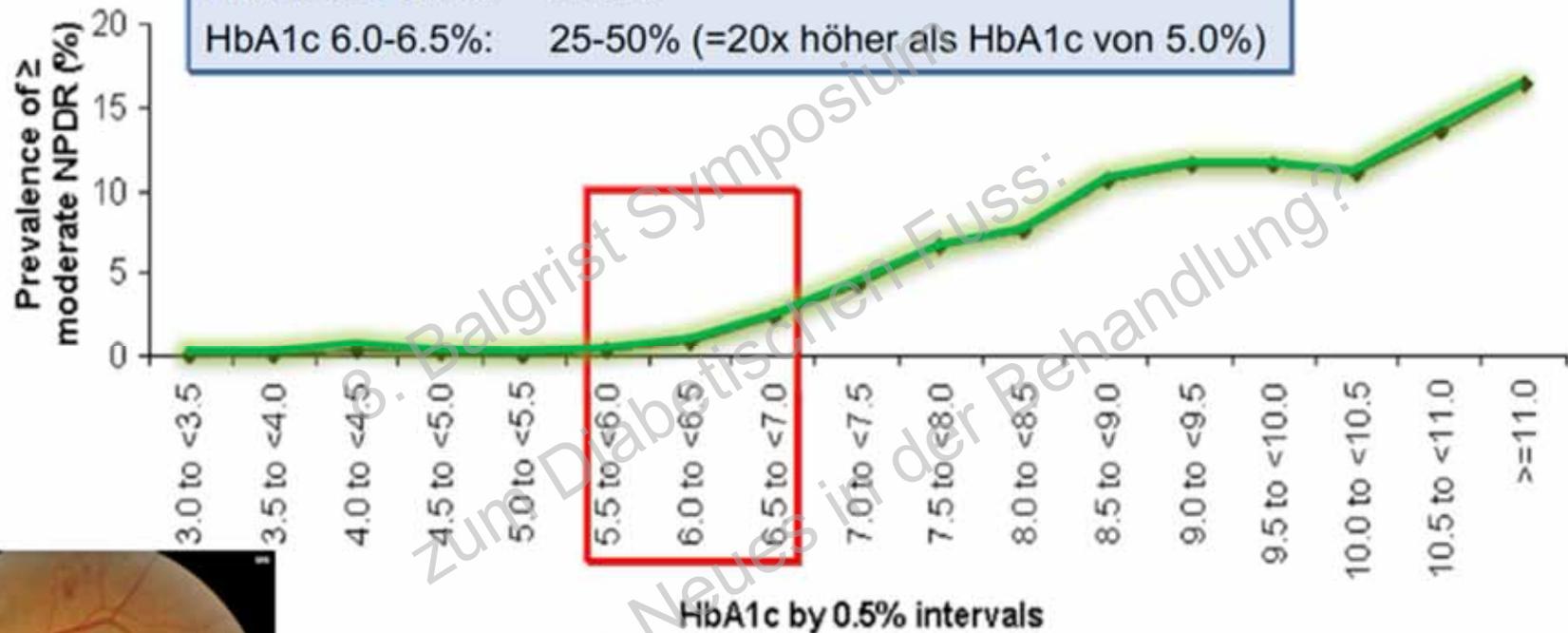
oder

3. Plasmaglukose 2 Stunden nach OGTT  $\geq 11.1$  mmol/l  
(75 g Glukose)

**4. HbA1c  $\geq 6.5\%$**

# Retinopathie und HbA1c

Diabetesentwicklung innerhalb der nächsten 5 Jahre:  
 HbA1c 5.5-6.0%: 9-25%  
 HbA1c 6.0-6.5%: 25-50% (=20x höher als HbA1c von 5.0%)



<b>Normales HbA1c:</b>	<b>&lt; 5.5%</b>
<b>Hochrisiko:</b>	<b>5.7-6.4%</b>
<b>Diabetes:</b>	<b>≥ 6.5%</b>

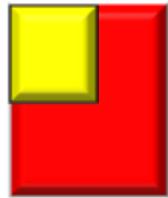
Diabetes Care 2009;  
 32, online June 5  
 Diabetes Care 2010; 33: 1655-73

# Diabetes Typen

- **Typ 1 Diabetes mellitus**
  - Autoimmunkrankheit
  - 50% > 30 Jahre
  - 5-10% aller Diabetesfälle, 0.3% der Bevölkerung
- **Typ 2 Diabetes mellitus**
  - Insulinsekretionsdefekt und Insulinresistenz
  - 85% aller Diabetesfälle, 6% der Bevölkerung
- **Spezifische Diabetesformen**
  - 5% aller Diabetesfälle, 0.2% der Bevölkerung
  - Chron. Pankreatitis, Hämochromatose, monogenetische Fälle (MODY)
- **Gestationsdiabetes**
  - 16% aller Schwangeren

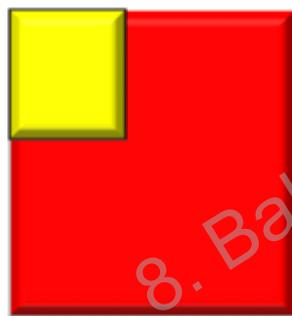
# Verhältnis von Typ-1 zu Typ-2 Diabetes in jeder Altergruppe

25-35 Jahre



N = 157

35-44 Jahre



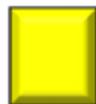
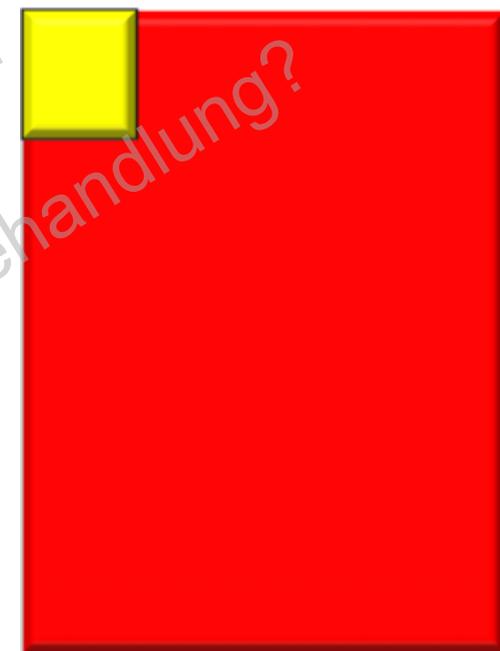
N = 508

45-54 Jahre



N = 1238

55-65 Jahre



**Typ 1 Diabetes: Positiv für IZA, GADA oder beides**

N = 1769

# Diabetes Typ 1 vs Typ 2

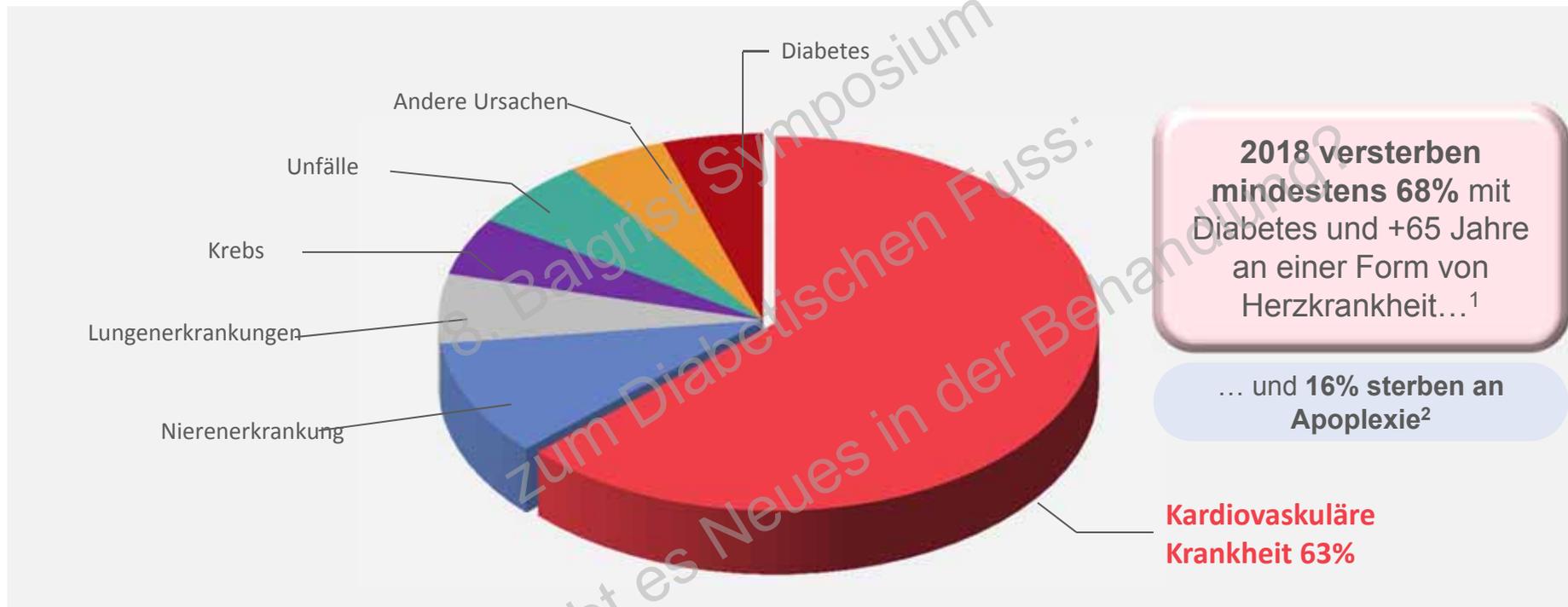
Parameter	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes
Häufigkeit	5%	90
Diabetes in Familie	nein	ja
Übergewicht	nein	ja
Alter	<40	>40
Beginn	akut	langsam
Insulin	Mangel	Resistenz und Mangel
Dyslipidämie	nein	ja
Hypertonie	nein	ja
Autoantikörper	Ja, in 85%	nein

# DIAGNOSE UND THERAPIE DIABETES



# 2/3 aller Patienten mit Typ 2 Diabetes versterben an kardiovaskulärer Ursache

Todesursache bei Patienten mit Diabetes (Männer, 40–59 Jahre, 1972–1999)



1. Laing, 1999. BSC TCT Symposium
2. Heart.org. [<https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes>]. Accessed Oct 2018.

# Kardiovaskuläre Risikokategorien bei Patienten mit Diabetes mellitus (European Society for Cardiology 2019)

<b>Sehr hohes Risiko</b>	Patienten mit Diabetes <b>und</b> etablierter kardiovaskulärer Erkrankung <b>oder</b> anderem Organschaden (Mikroalbuminurie, Niereninsuffizienz mit $eGFR \leq 30$ ml/min, Retino- oder Neuropathie, links-ventrikuläre Hypertrophie) <b>oder</b> drei oder mehr Risikofaktoren (Alter $>65$ Jahre, Rauchen, Hypertonie, erhöhte Lipidspiegel, Adipositas) <b>oder</b> früher Beginn Typ 1 Diabetes mit langer Diabetesdauer ( $>20$ Jahre)
<b>Hohes Risiko</b>	Patienten mit Diabetesdauer $\geq 10$ Jahre ohne Organschaden <b>plus</b> jedem weiteren Risikofaktoren oder mässige Niereninsuffizienz ( $eGFR$ 30-59 ml/min)
<b>Mässiges Risiko</b>	Junge Patienten (T1DM $< 35$ Jahre; T2DM $< 50$ Jahre) mit Diabetesdauer $< 10$ Jahren ohne Risikofaktoren

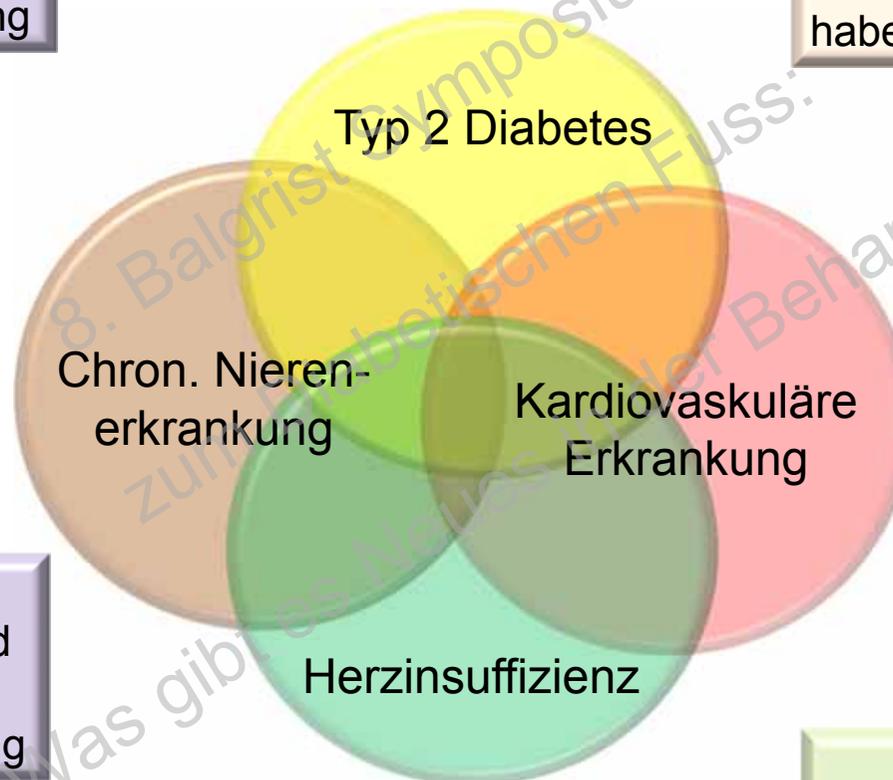
Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2019.

# Viele Komorbiditäten bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

25% Typ 2 Diabetes mit chron. Nierenerkrankung

6.4% der Schweizer haben Typ 2 Diabetes



1/3 der Patienten mit T2D haben KHK

30-50% Patienten mit Herzinsuffizienz und T2D haben chron. Nierenerkrankung

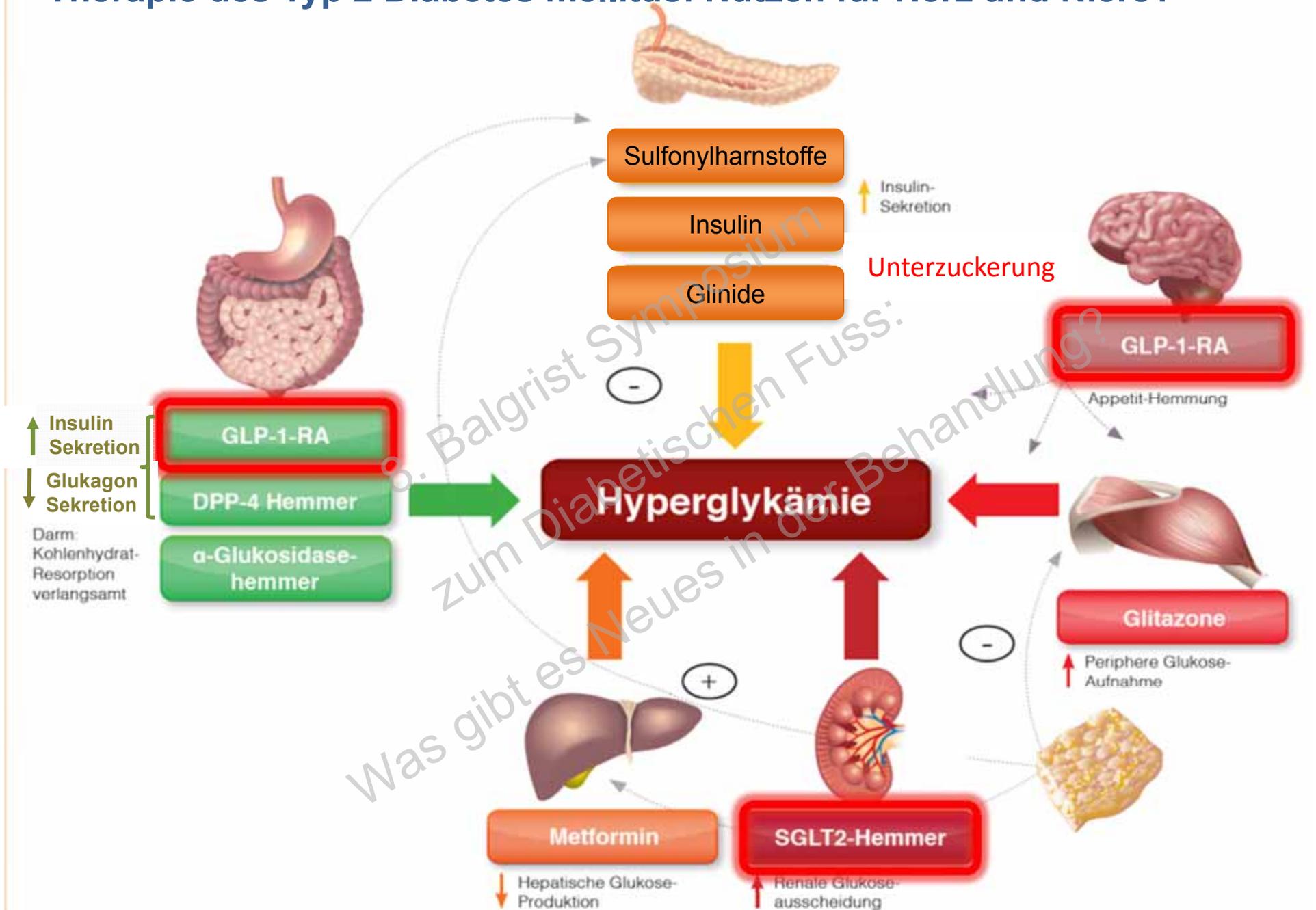
25% Patienten mit T2D haben Herzinsuffizienz

# Kardiovaskuläre Endpunktstudien

seit 2008 von der FDA verlangt für alle neuen Diabetesmedikamente

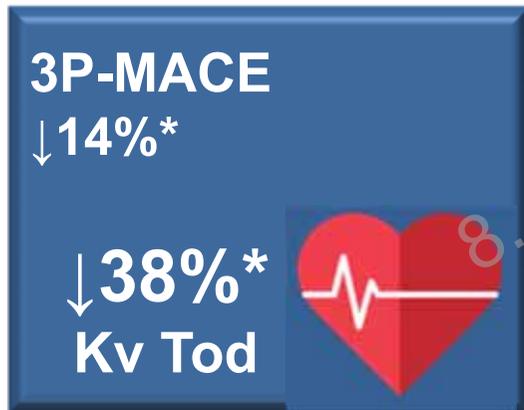


# Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus: Nutzen für Herz und Niere?



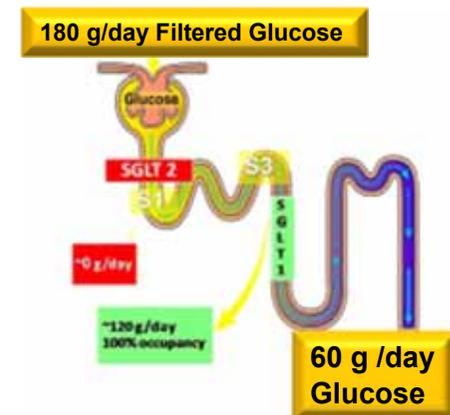
# SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin: EMPA-REG OUTCOME® = erste Endpunktstudie mit Nutzen

**Signifikante Reduktion** 3-Punkte MACE, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation für Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität beim **SGLT-2 Hemmer Empagliflozin** versus Placebo.

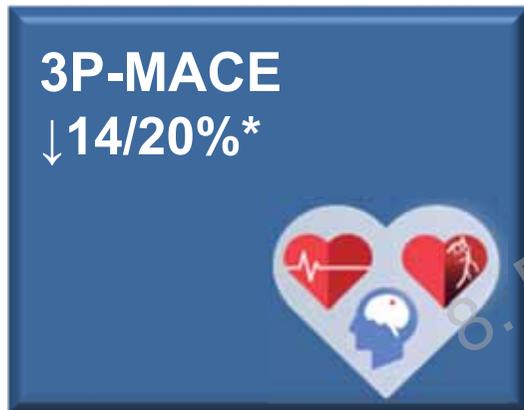


\*P<0.05

Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28.



# SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin: CANVAS/CANVAS-R und CREDENCE



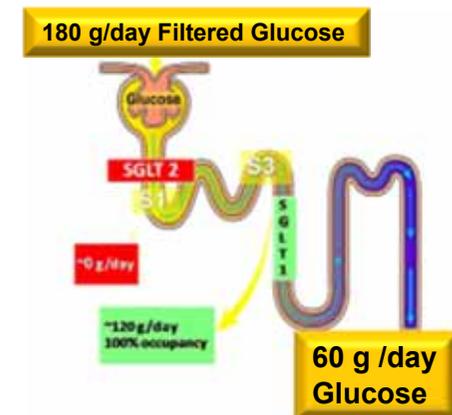
\* $P < 0.01$  superiority



\*\* not significant

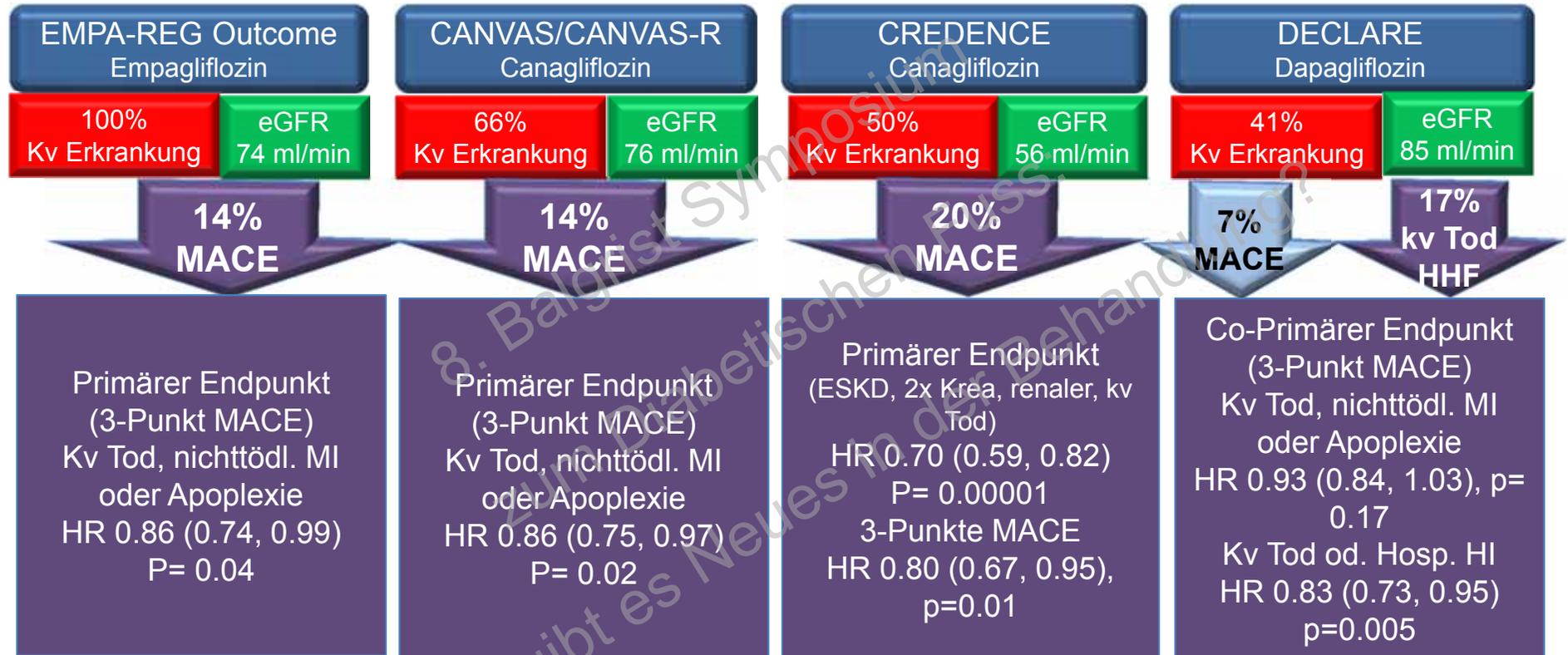
3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular event; CV, cardiovascular; NS, not significant.

Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-  
Neal et al. N Engl J Med. 2017;377:644-57



# Zusammenfassung primäre Endpunkte der SGLT-2 Hemmer: **Klarer kardiovaskulärer Nutzen**

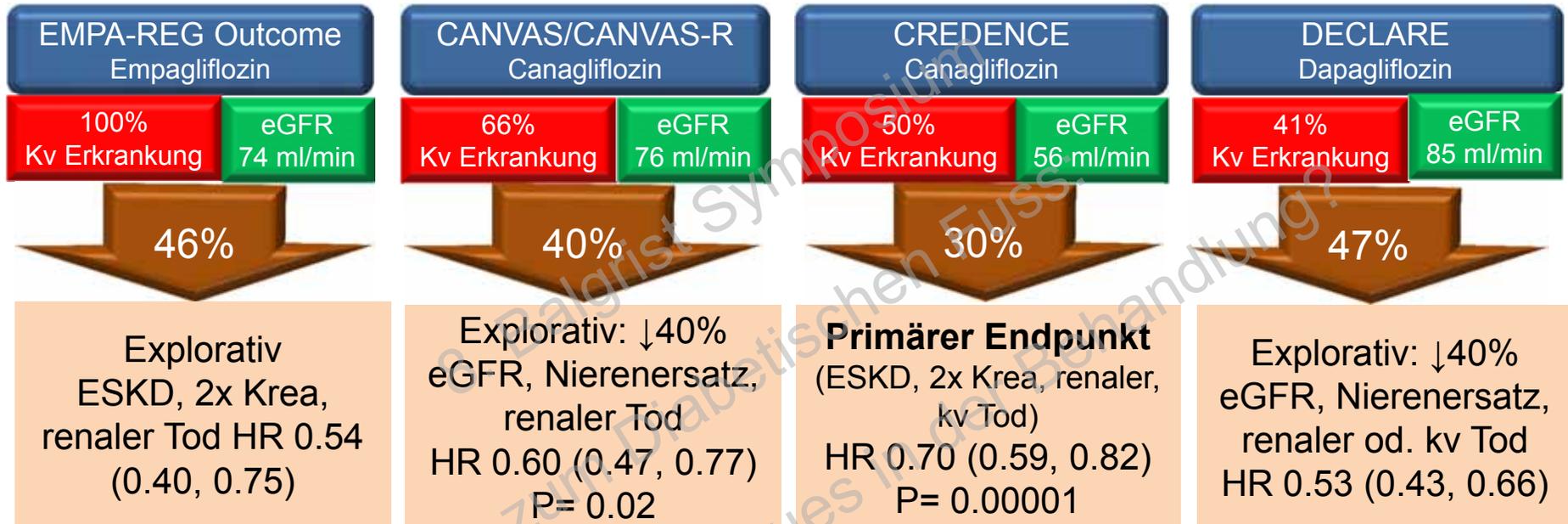
(n=38'711)



Zinman B et al., N Engl J Med 2015; 373:2117-28  
 Neal B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-57  
 Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380: 347-57  
 Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-2306

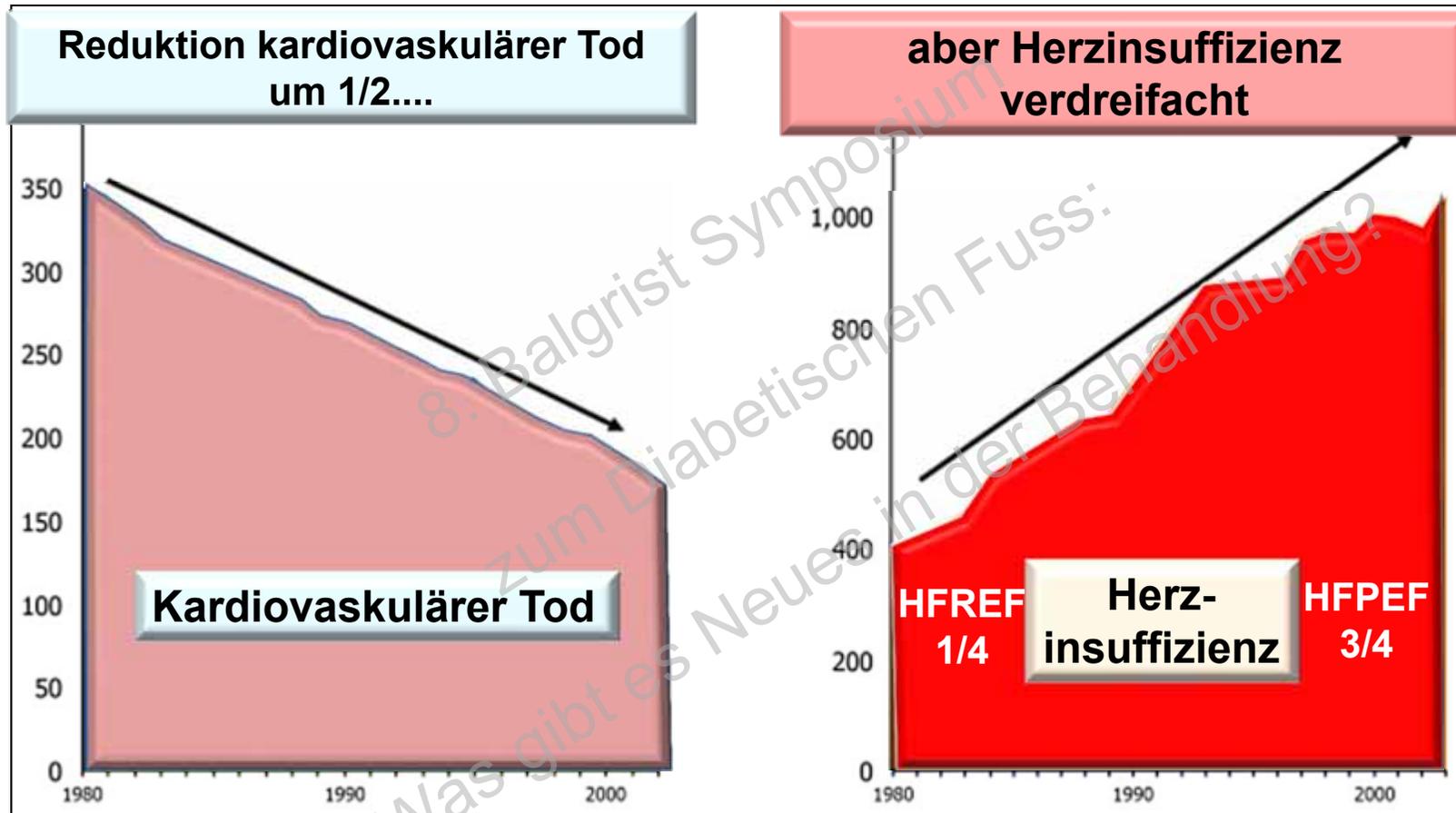
# Zusammenfassung primäre/explorativen Endpunkte der SGLT-2 Hemmer

## Progression Nephropathie: klarer Nutzen (n=38'711)



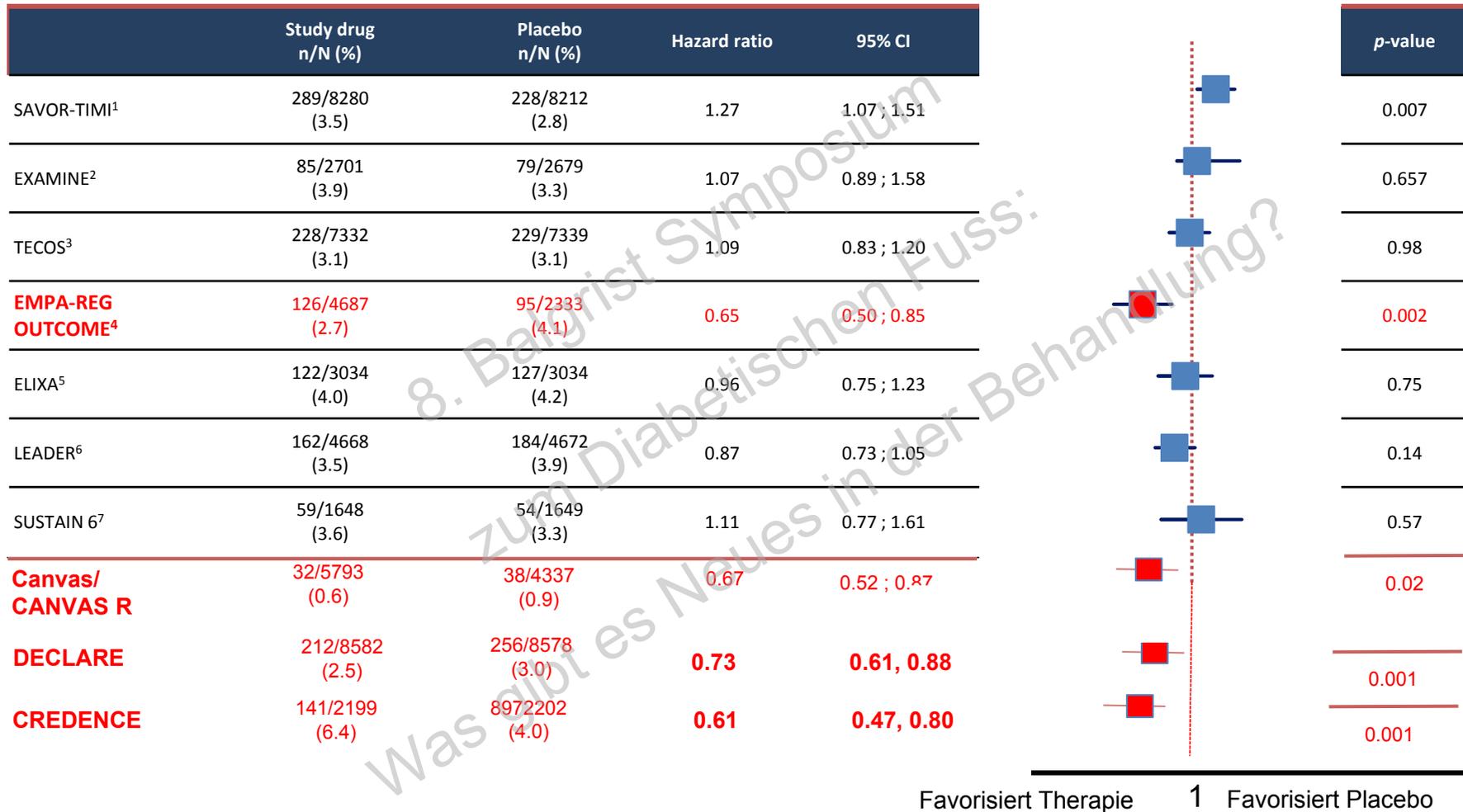
Zinman B et al., N Engl J Med 2015; 373:2117-28  
 Neal B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-57  
 Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380: 347-57  
 Perkovic V et al. NEJM 2019;380:2295-2306

# Neues Paradox in kardiovaskulärer Medizin



# Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz bei kardiovaskulären Endpunktstudien<sup>1,2</sup>

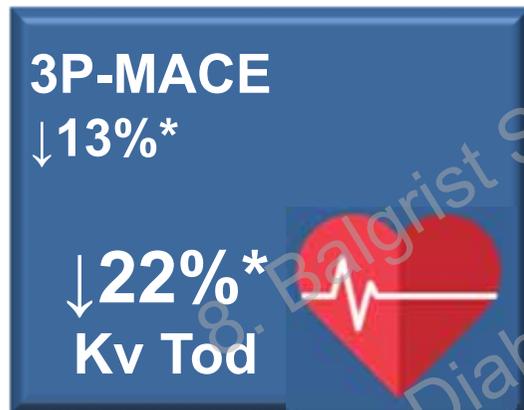
## nur SGLT-2 Inhibitoren (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin) überlegen



1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317–1326; 2. White WB et al. Am Heart J 2011;162:620–626; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232–242; 4. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128; 5. Bentley-Lewis R et al. Am Heart J 2015;169:631–638.e7; 6. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322. 7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016; doi:10.1056/NEJMoa1607141 8. Neil B et al, N Engl J Med 2017; 377:644-657 9. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380:347-357 10. Perkovic V. et. NEJM 2019

# GLP-1 Rezeptor Agonisten: Liraglutid

## LEADER Studie= **zweite Endpunktstudie mit Nutzen**

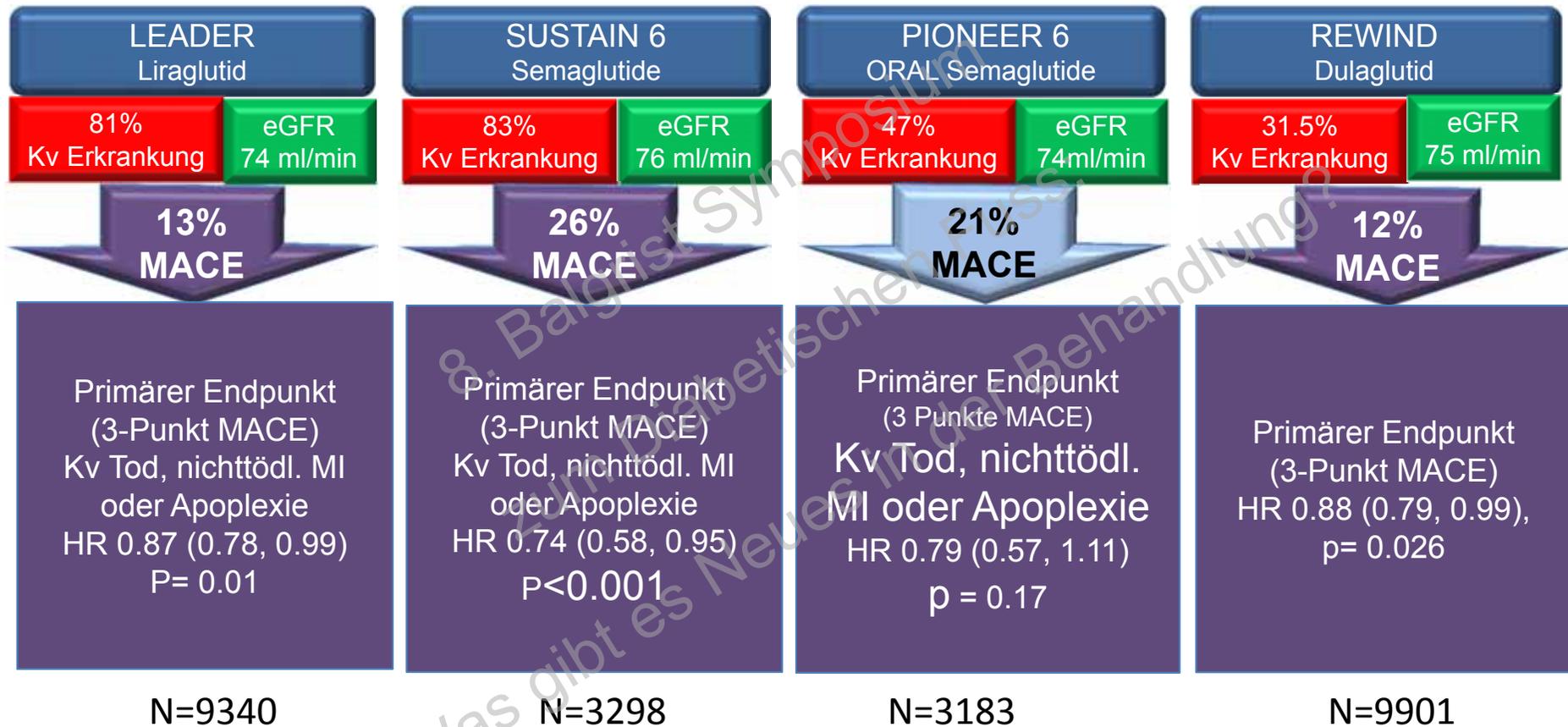


\* $P < 0.05$



Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–322.

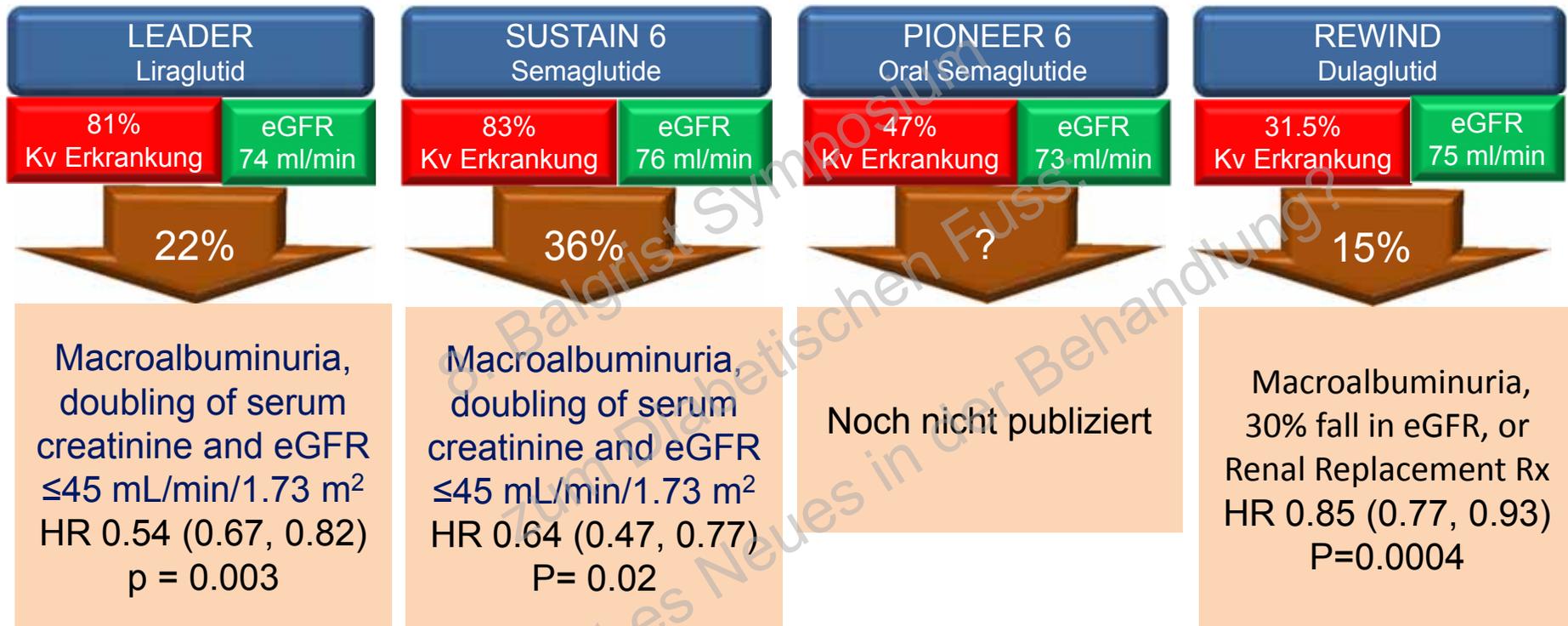
# Zusammenfassung primäre Endpunkte der GLP-1 RA: **klarer kardiovaskulärer Nutzen** (n=25'722)



Mann JFE et al. *N Engl J Med* 2017;377:839–848;  
 Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844  
 Husain M. et al. *N Engl J Med* 2019 online  
 Gerstein HC et al. *Lancet* 2019, online June 9

# Zusammenfassung primäre/explorativen Endpunkte der GLP-1 RA

**Progression Nephropathie verzögert** (n=25'722)



Mann JFE et al. *N Engl J Med* 2017;377:839–848; 4.

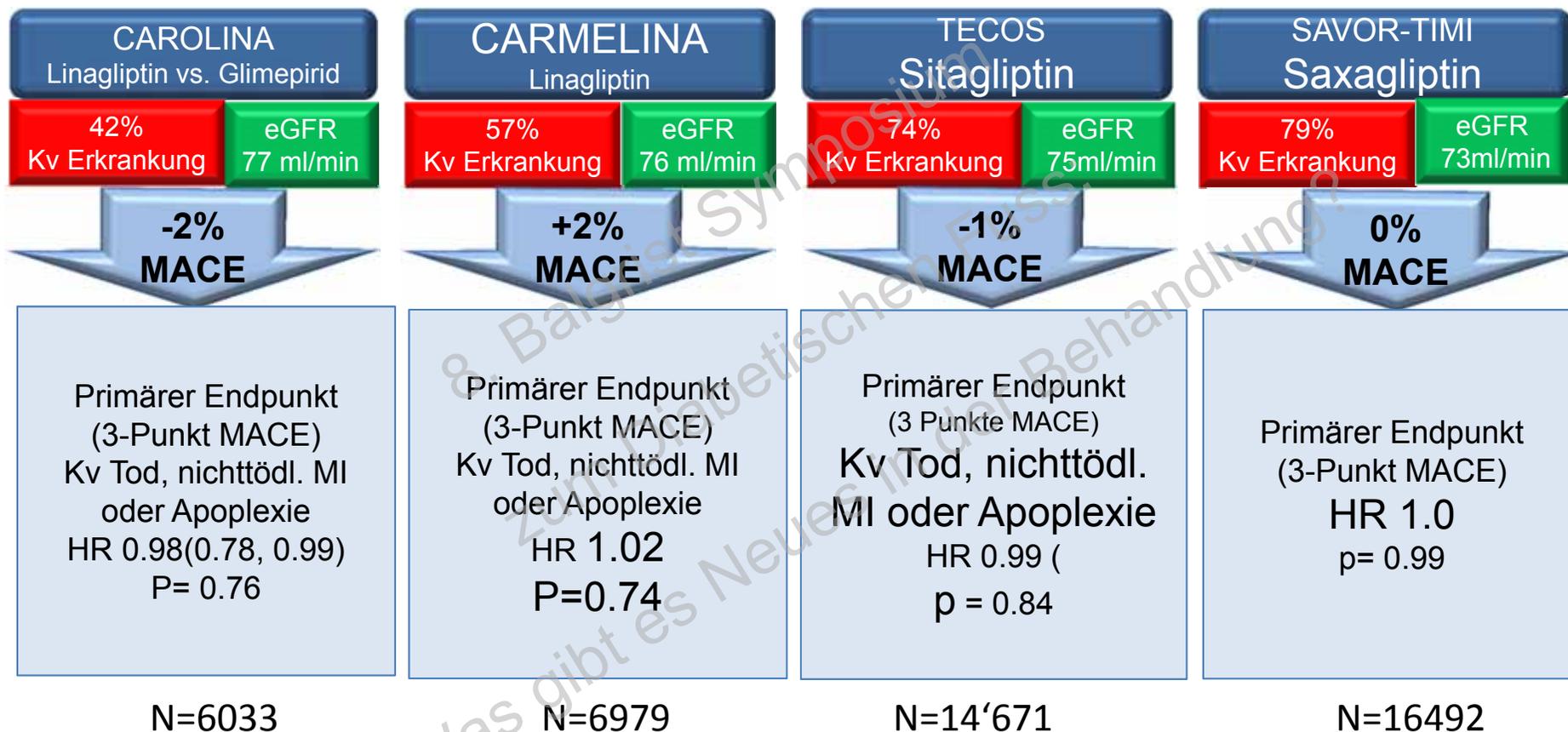
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844

Husain M. et al. *N Engl J Med* 2019 online

Gerstein HC et al. *Lancet* 2019, online June 9

# Zusammenfassung primäre Endpunkte der DPP-4 Hemmer: **kein kardiovaskulärer Nutzen**

(n=44'175)



Rosenstock J. et al. ADA 2019 oral presentation

Rosenstock J. JAMA 2019, 321: 69

Greene JB, NEJM 2015;373:232

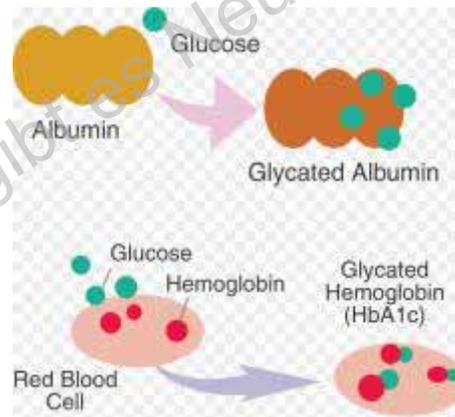
Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317–26.

# DIAGNOSE UND THERAPIE DIABETES

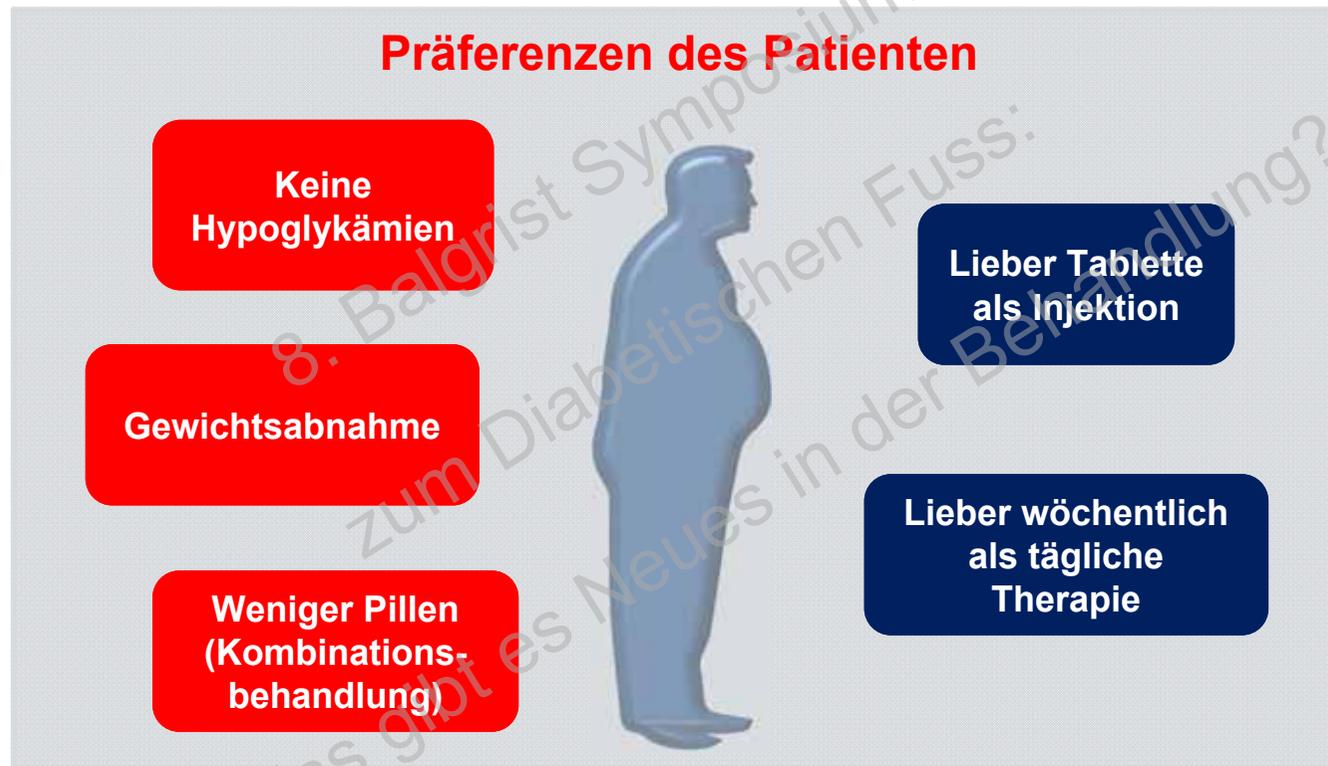


# HbA1c Ziel

- Ein gutes HbA1c ist immer noch wichtig, um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden
- HbA1c Ziel ohne Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin: < 7.0%
- HbA1c Ziel bei Patienten mit wesentlichen Komorbiditäten (Nieren- und Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankung) und/oder hohes Alter (>80 Jahre) und Insulinbedürftigkeit: < 8.0%



## Zu berücksichtigende Kriterien bei der Wahl blutzucker-senkender Medikamente



# Zu berücksichtigende Kriterien bei der Wahl blutzucker-senkender Medikamente

## Therapieziele des Arztes

Reduktion der Mortalität

Keine Hypoglykämien

Alter und Diabetesdauer

Reduktion mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen

Keine Gewichtszunahme

Wirksamkeit (HbA<sub>1c</sub>-Senkung)

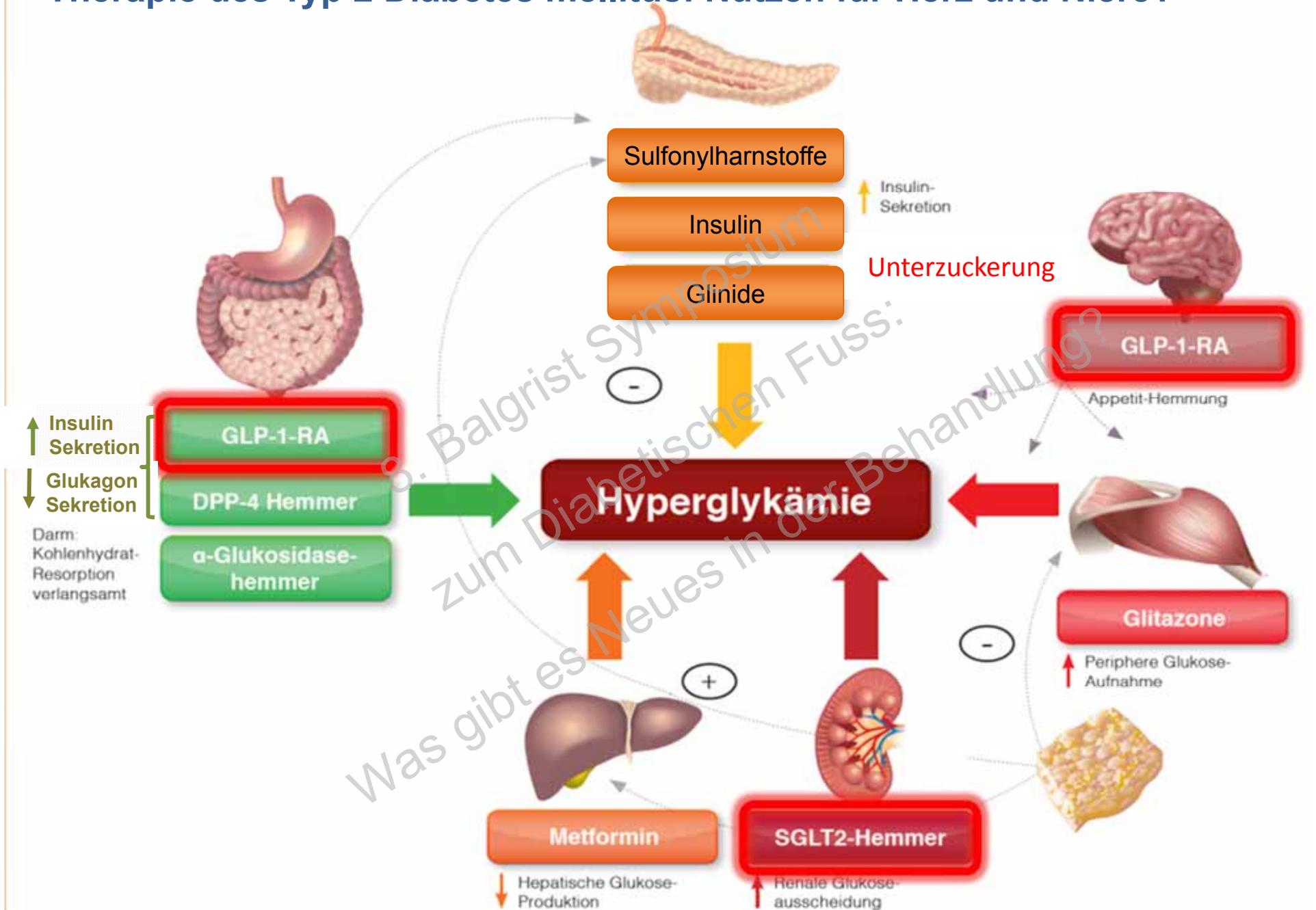
Kontraindikationen: Nierenfunktion, Herzinsuffizienz

Sicherheit und Nebenwirkungen

Kosten und Vergütung durch Krankenkassen

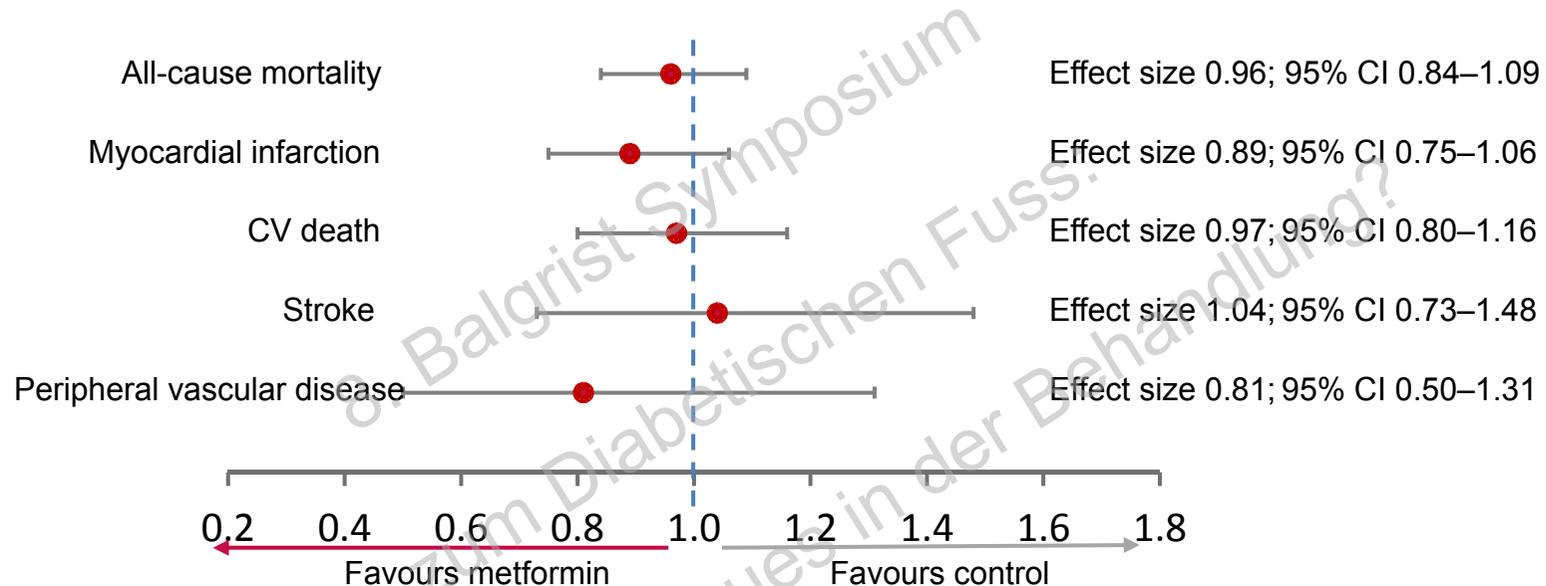


# Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus: Nutzen für Herz und Niere?



# Evidenz für Metformin?

Kardiovaskulärer Nutzen Metformin nicht klar belegt<sup>1</sup>,  
**aber alle neuen Studien auf der Basis von Metformin**



Vergleich 13 randomisierte Studien in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte: Metformin vs. Diät, Lifestyle oder Placebo. Alle kardiovaskulären Endpunkte (Ausnahme Apoplexie) zeigen leichten, nicht signifikanten Vorteil von Metformin

<sup>a</sup>Data were identified and pooled from 10 articles reporting 13 trials; only 4 trials compared metformin with placebo and reported data on CV outcomes

CI, confidence interval; CV, cardiovascular

1. Griffin SJ *et al. Diabetologia* 2017;60:1620–9

# Erhöhte Hypoglykämie und Gewichtszunahme mit Sulfonylharnstoffen in randomisierten Studien (Metanalysen mit >18'000 Patienten)

Metanalyse mit 11'198 Patienten in  
27 randomisierten Studien  
**Risiko 2.63 (95% CI 0.76, 9.13)**

Metanalyse mit 11'198 Patienten in  
27 randomisierten Studien  
**1.99 kg (95% CI 0.86, 3.12)**

Metanalyse mit 6'236 Patienten in  
31 randomisierten Studien  
**Risiko 2.41 (95% CI 1.14, 4.10, 9.13)**

Metanalyse mit 6'236 Patienten in  
31 randomisierten Studien  
**2.31 kg (95% CI 1.31, 3.32)**

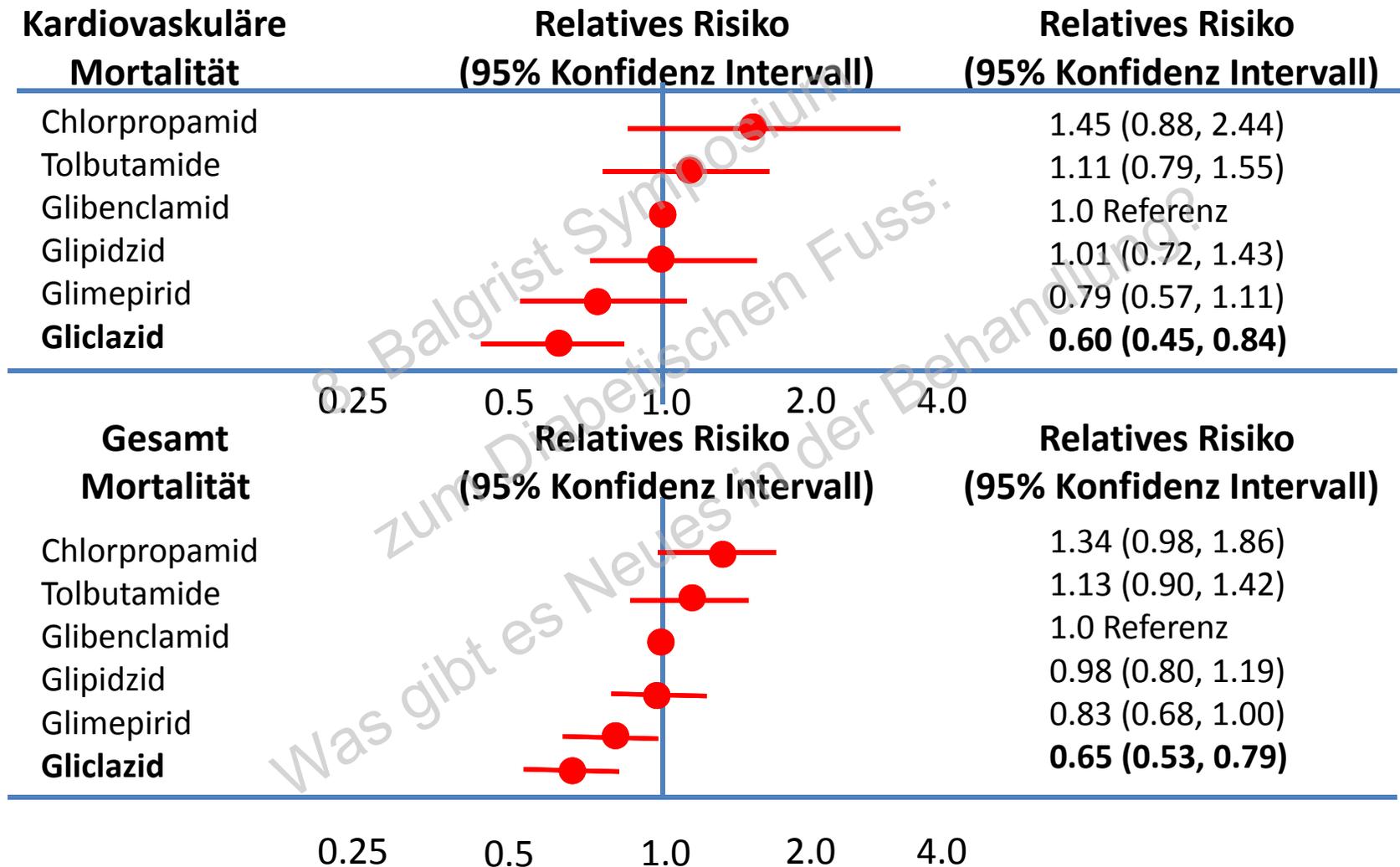
**~2.5 x ↑**

**Erhöhte Hypoglykämierate**

**~2 kg ↑**

**Gewichtszunahme**

# Kardiovaskuläre Sicherheit aller Sulfonylharnstoffe?



# Bedenken des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme

Medikamentengruppe	Risiko Hypoglykämie	Gewicht
GLP-1 RA	↔	↓
SGLT-2 Hemmer	↔	↓
DPP-4 Hemmer	↔	↔
Metformin	↔	↔
Pioglitazon	↔	↑
Insulin und GLP-1 RA	↑	↔
Sulfonylharnstoffe	↑	↑
Insulin (DEVOTE, Switch 2)	↑	↑
Insulin und Sulfonylharn.	↑	↑



Was gibt es Neues in der Behandlung?  
 o. Balgrist Symposium

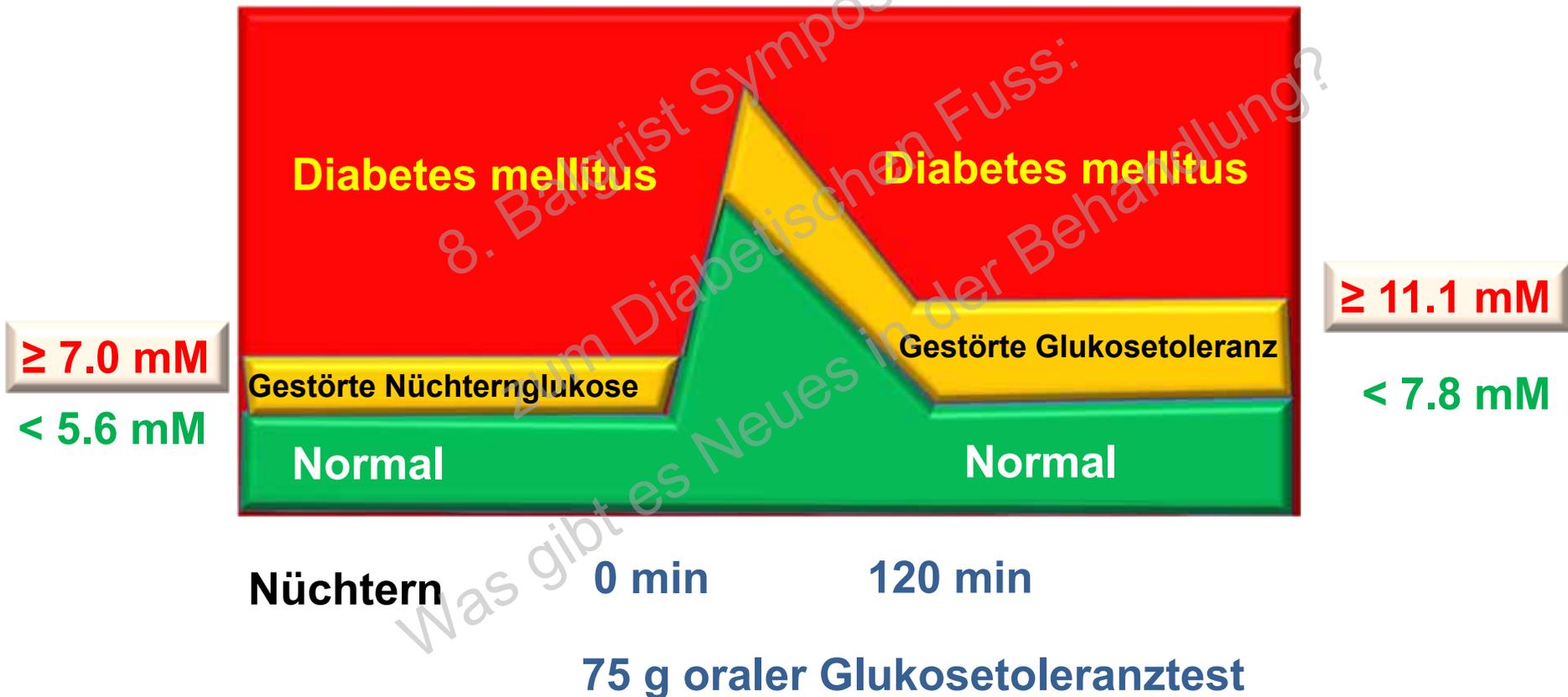
# DIAGNOSE UND THERAPIE DIABETES



# Diagnose Diabetes mellitus

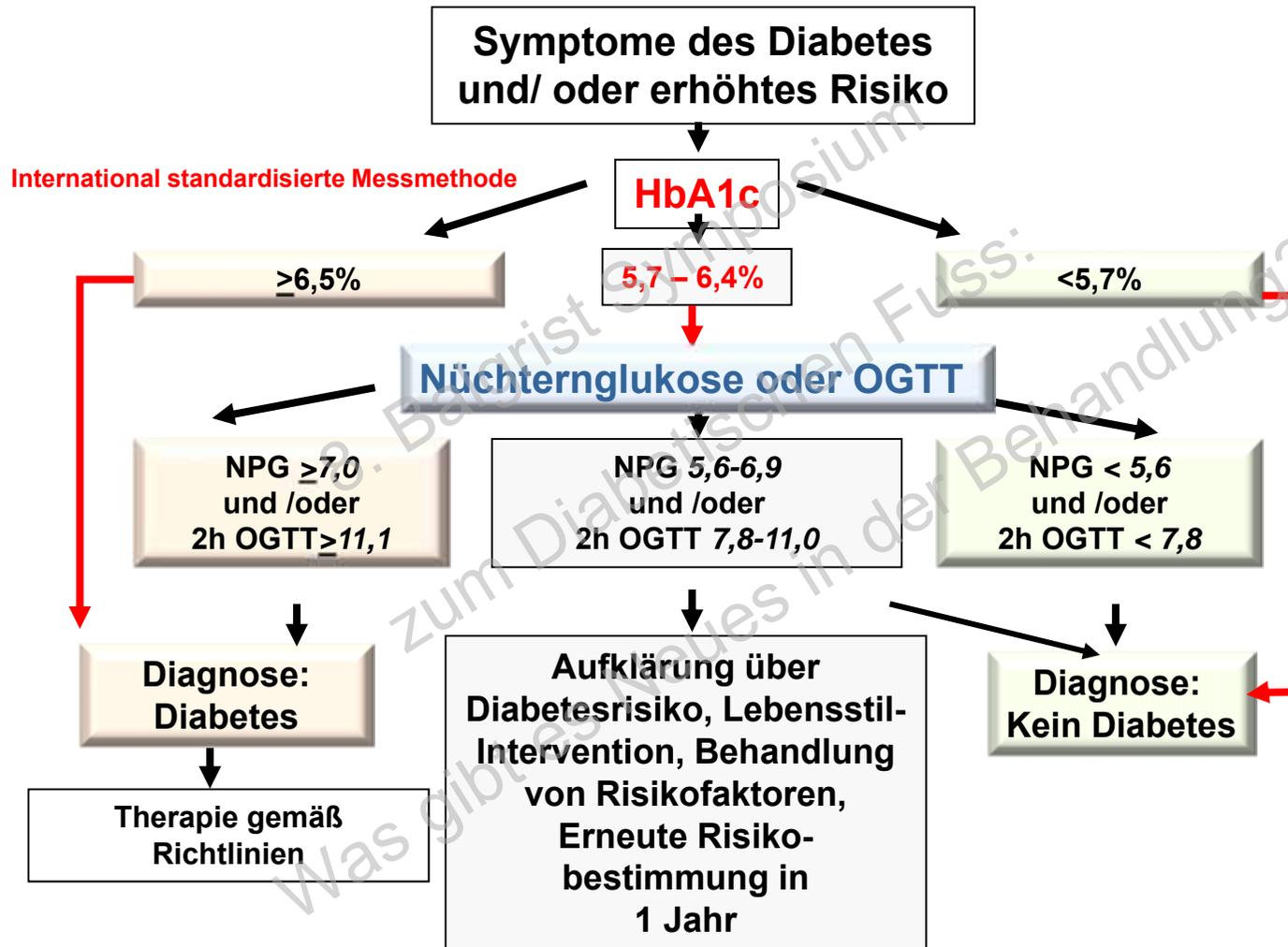
**HbA1c  $\geq$  6.5%**

HbA1c  $<$  5.7%



# Diagnostik des Diabetes

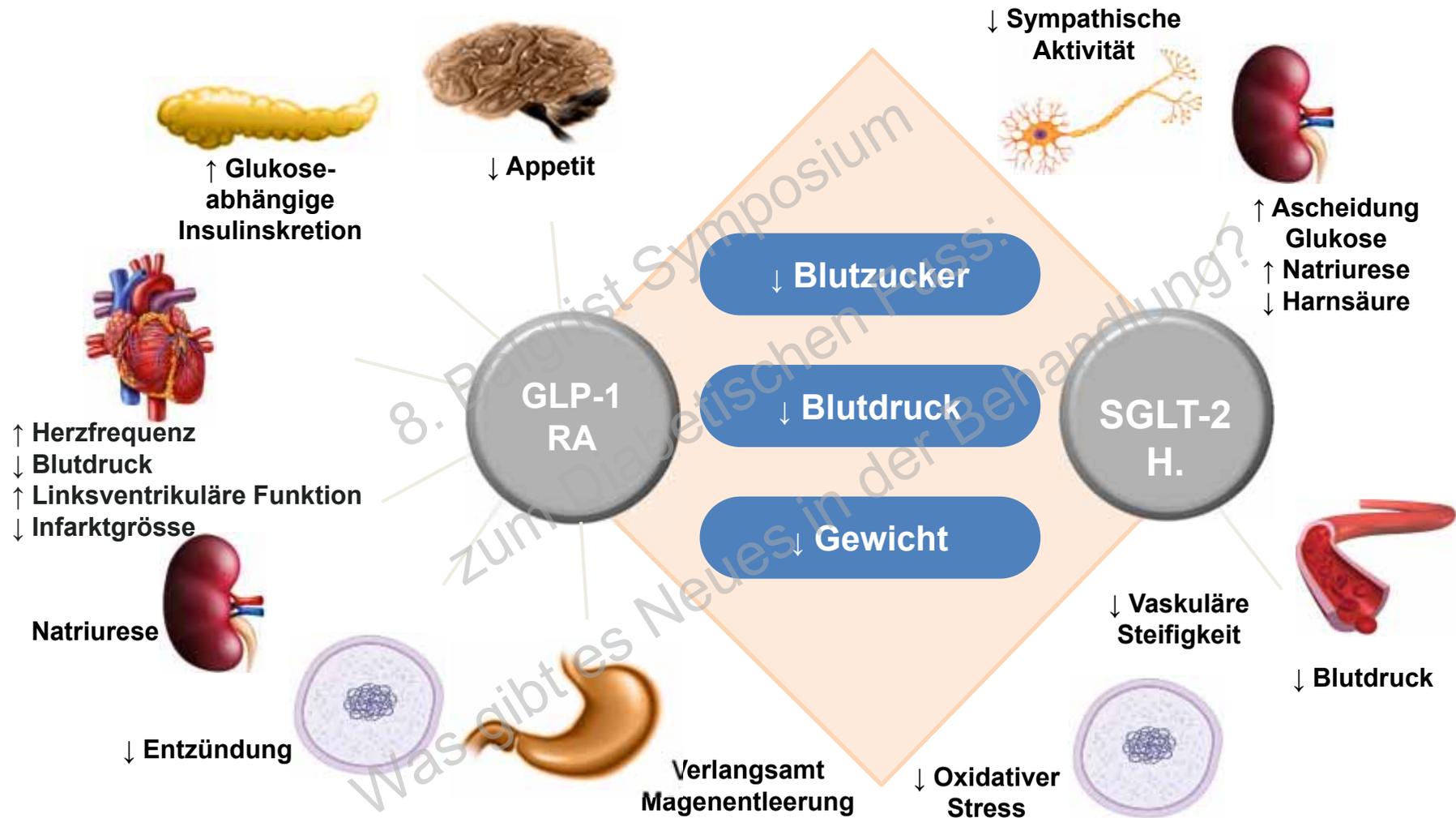
NPG= Nüchtern Plasmaglukose. Angegeben sind Blutglukosewerte *mmol/l*



## Take Home Message

- **Bei ca. 10-20% bei neudiagnostiziertem Diabetes ist die Klassifikation zu Beginn schwierig**
- **Bei dekompensierter Stoffwechsellage immer zuerst Insulin bis zur Rekompensation, dann Überdenken der Diagnose**

# GLP1 RA und SGLT2 Hemmer decken viele pathophysiologische Defekte beim Typ 2 Diabetes ab



1. Drucker DJ, et al. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: the 2014 Banting Lecture *Diabetes*. 2015;64:317-326. 2. Campbell JE, et al. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819-837. 3. Baggio LL et al. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-2157. 4. Ussher JR, et al. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014;114:1788-1803. 5. Cherney et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2014 Jan 29;13:28 6. Del Prato et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 581–590, 2015.

# Vermeiden einer Nierenschädigung und Auftreten von Herzinfarkt und Schlaganfall

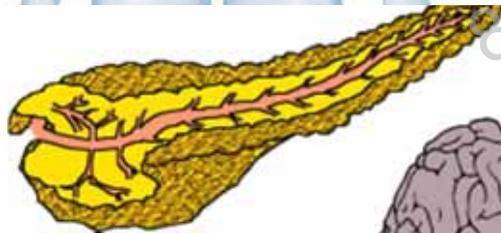
## GLP-1 RA



GLP-1 im Dünndarm produziert

↑ **Insulin Ausschüttung**

↓ **Glukagon Ausschüttung**



**Hemmung Appetit**

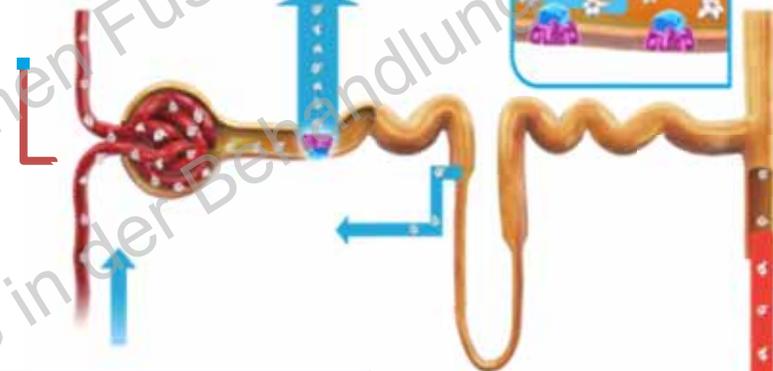
**Übelkeit Erbrechen**

**Genitale Infekte**  
**300-500 ml größeres Harnvolumen**  
**Ketoazidose (insulinmangel)**

## SGLT-2 Hemmer



*Reduzierte Glukoser Rückgewinnung*



**Filtration von 180 Gramm Glukose**

**Erhöhte Glukoseausscheidung**  
**~70 g/Tag**



# Schweizer Situation 2019

1. Insulin Mangel?

~25% aller Patienten

Wichtigste Frage, sollte immer erste Frage sein

2. eGFR < 60 ml/min?

~25% aller Patienten



SGLT-2 Hemmer  
GLP-1 RA

Nephroprotektion

3. Kardiovaskuläre Erkrankung?

~20-25% aller Patienten  
~50% asymptomatisch

Diagnose in Praxis = schwierig

SGLT-2 Hemmer  
GLP-1 RA

4. Herzinsuffizienz?

~ 10% aller Patienten  
~25% asymptomatisch

Diagnose in Praxis = schwierig

SGLT-2 Hemmer

HFREF  
1/4



HFPEF  
3/4

# Multifaktorielle Therapie

Motivation zur Lebensstiländerung = sehr wichtig  
Multifaktorielle Behandlung:  
Hypertonie, Lipide, Rauchstopp und Diabetes

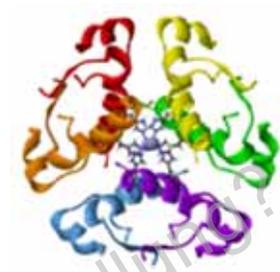
3 wichtige klinische Fragen?

Erst-Linien Diabetes Medikation = Metformin,  
falls eGFR >30 ml/min  
**Frühe** Kombinationstherapie (wie bei Hypertonie)  
mit **Gewichtsverlust** und **ohne Hypoglykämie**  
Bevorzugt: **GLP-1 RA** und **SGLT-2 Hemmer**

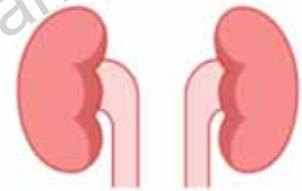
# Wichtige Kenndaten bei Typ 2 Diabetes mellitus

## 3 Fragen

**Notwendigkeit von Insulin?**



**Nierenfunktion (e-GFR)?**

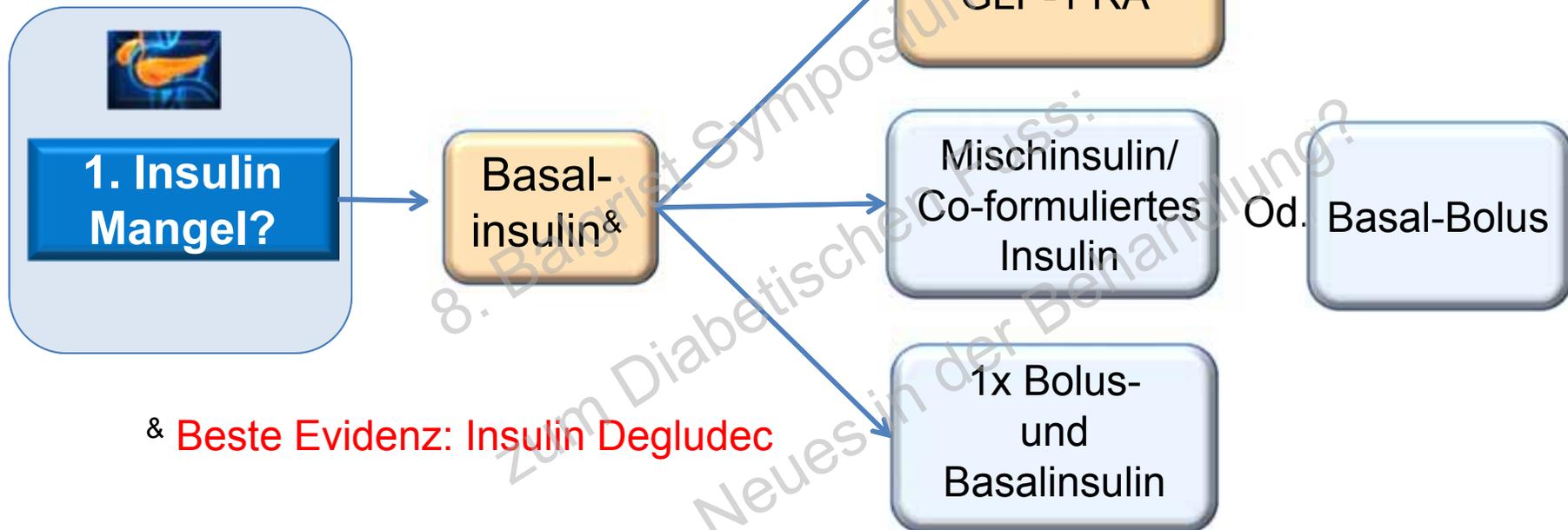


**Therapie oder Prävention  
Herzinsuffizienz?**



# SGED Empfehlungen 2019

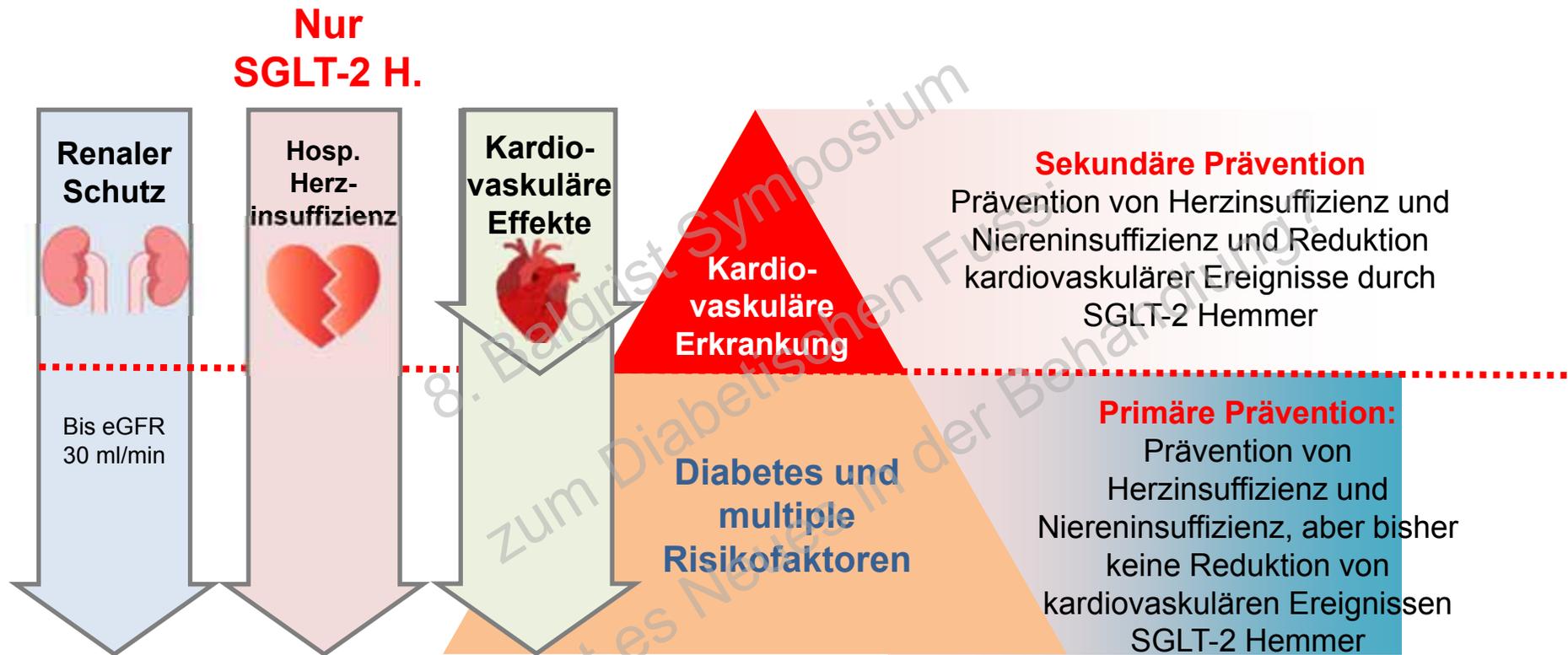
## Erste und wichtigste Frage



& Beste Evidenz: Insulin Degludec

- Insulin = erste Therapie, falls
- HbA1c sehr hoch > 10%,
  - Symptome von Insulinmangel: Gewichtsverlust, Polyurie, und -dipsie
    - Typ 1 oder spezifischer Diabetes (Pankreaserkrankung, monogenetisch) möglich

# Kardiorenale Effekte SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 RA bei primärer und sekundärer Prävention

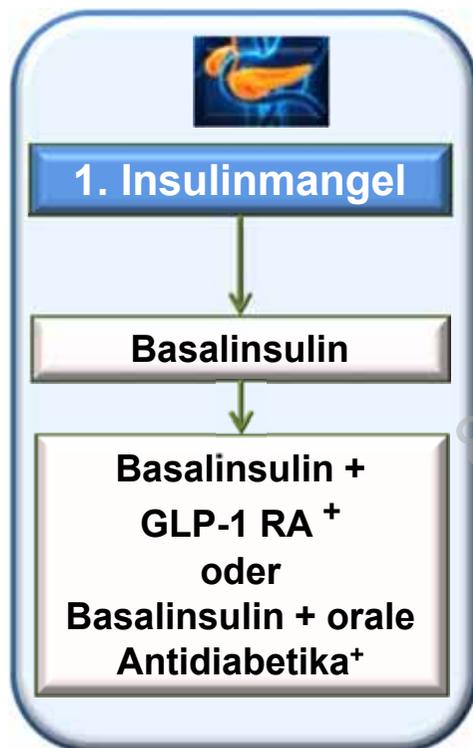


**Kardiovaskuläre Endpunktstudien hatten relativ kurzen Follow-up und waren nicht auf primäre Prävention ausgelegt**

# Empfehlungen der SGED 2019



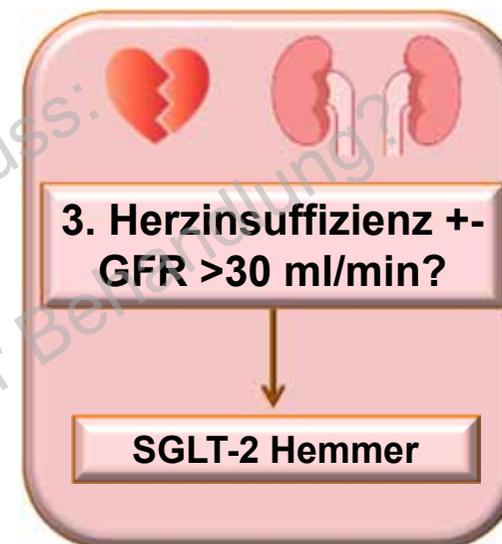
Motivation für Änderung Lebensstil = sehr wichtig  
Multifaktorielle Behandlung:  
Hypertonie, Lipide, Rauchstopp + Diabetes



+ keine Sulfonylharnstoffe



\* BMI > 28



Erstlinien Diabetes Medikation = Metformin, falls eGFR >30 ml/min

Frühe Kombinationstherapie

Bevorzugt: GLP-1 RA und SGLT-2 Hemmer

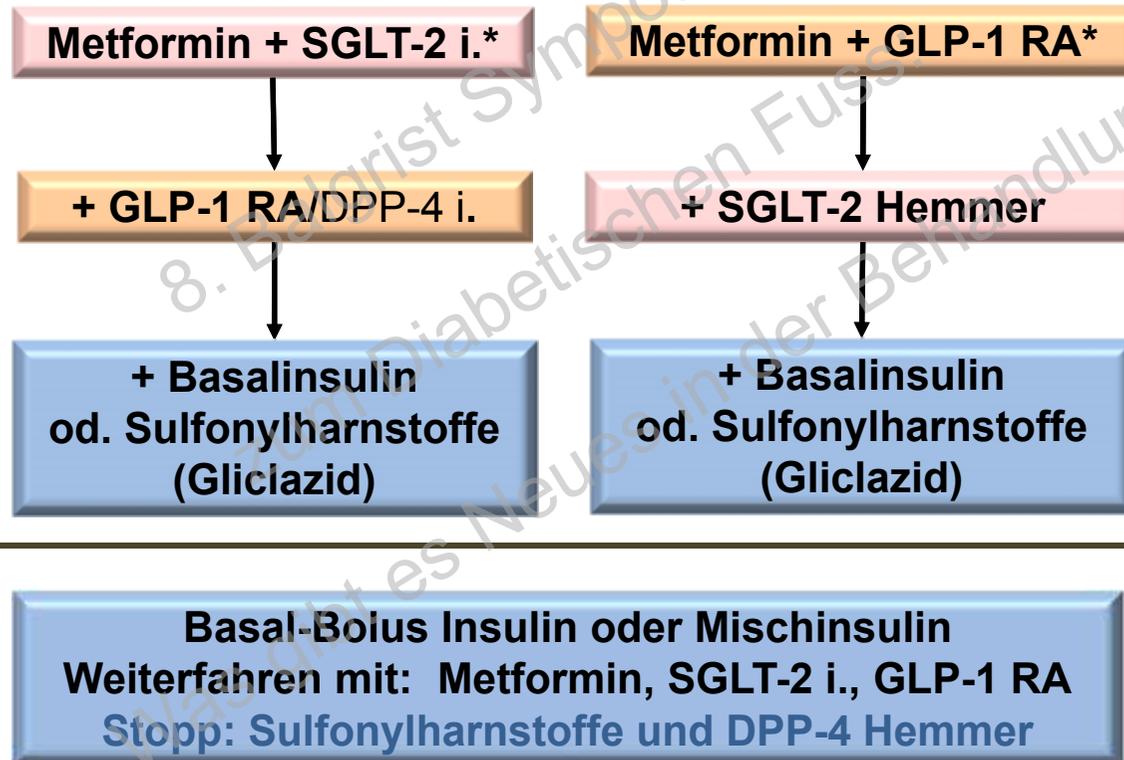
(Nutzen: kardio-renale Endpunkte, Gewichtsverlust + keine Hypoglykämie)



# Essentielle Empfehlungen für Allgemeininternisten



Motivation für Änderung Lebensstil = sehr wichtig  
Multifaktorielle Behandlung:  
Hypertonie, Lipide, Rauchstopp + Diabetes



\* Bei Patienten mit tiefem bis mässigem kardiovaskulärem Risiko oder ohne Risikofaktoren kann man DPP-4 Hemmer oder Sulfonylharnstoffe anwenden