



Therapie des Typ 2-Diabetes - mit welchen Zielen und womit?

Dr. Andreas Klinge
Hamburg



Keine finanziellen Interessenkonflikte

<https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/DoI/Klinge.pdf>



Nationale Versorgungsleitlinie 2020

<https://bit.ly/3M9RRV8>



HbA1c-Zielbereiche
Blutzuckersenkung

Vermeidung von Endorganschäden

Rationale Therapieziele

Symptomfreiheit

Vermeidung von Folgeschäden

HbA1c Ziel-Korridor

6,5 - 8,5 %

6,5 %

HbA1c-Zielbereich

8,5 %

hoch	←	Lebenserwartung	⇒	niedrig
keine	←	Komorbidity	⇒	vorhanden
keine	←	Polymedikation	⇒	vorhanden
gering	←	Risiko von Hypoglykämien und UAW	⇒	hoch
gering	←	Belastung durch Therapie	⇒	hoch
hoch	←	Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung	⇒	gering
gut	←	Funktionelle und kognitive Fähigkeiten	⇒	gering
kurz	←	Diabetesdauer	⇒	lang
	←	Patientenwunsch	⇒	

Häufigkeit von Folgeschäden

30 Jahre Typ 1-Diabetes mittlerer HbA1c 8,5 %

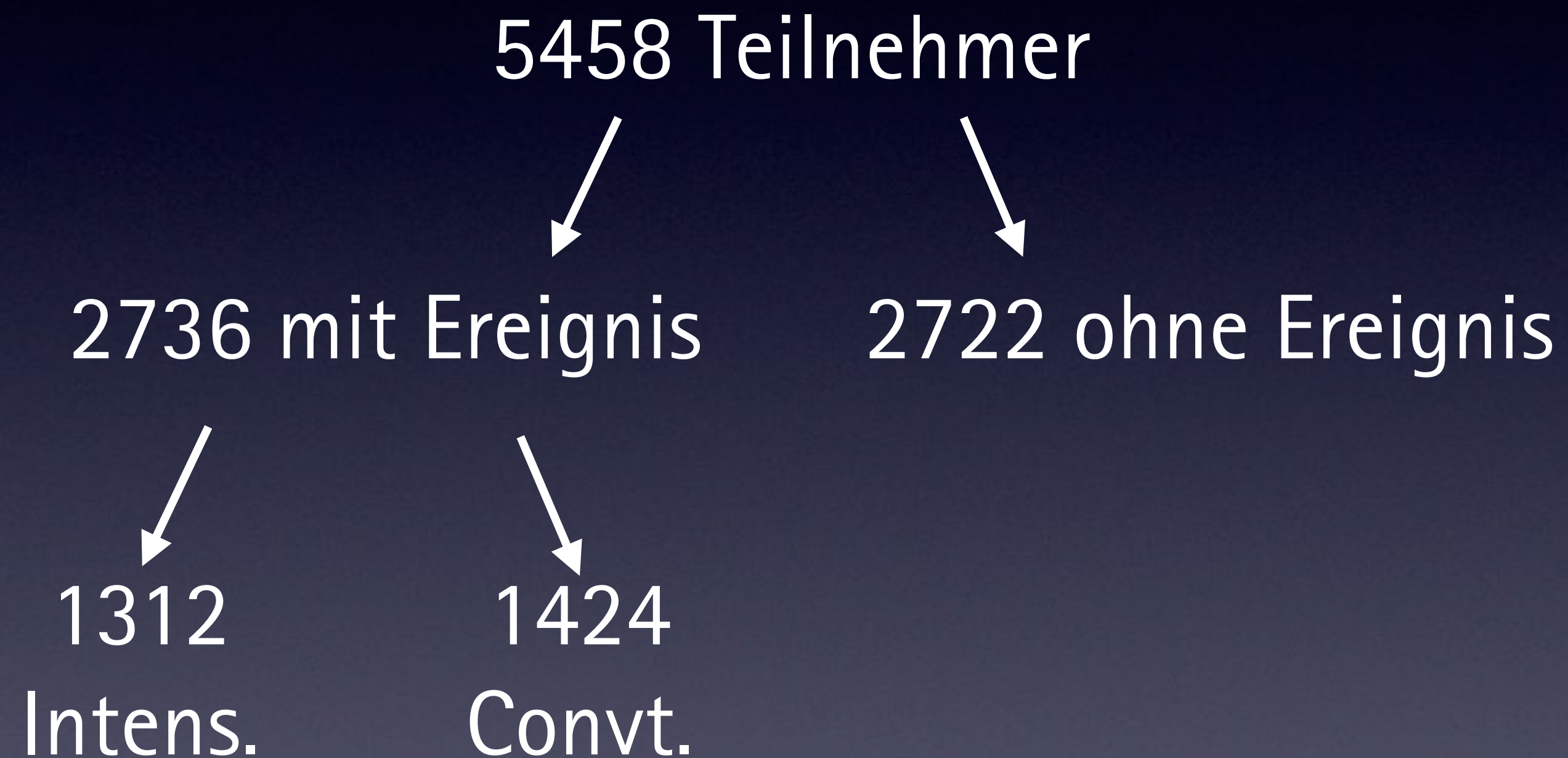
	Anteil der Patienten
Proliferative Retinopathie	10 %
Fokale Lasertherapie	4 %
Pankoagulation	6 %
Erblindung (Visus < 0,02)	1 %
Dialyse	1 %
Minor-Amputation	1 %

25 Jahre Typ 2-Diabetes
mittlerer HbA1c 8,3 %
100 Patienten, 10 Jahre

	Intensivierte Therapie	Konventionelle Therapie
Irgendein DM Endpunkt	48	52
DM Tod	14	17
Herzinfarkt	17	20
Schlaganfall	6	7
AVK	2	2
Mikrovaskuläre Komplikationen	11	14

UKPDS PTM

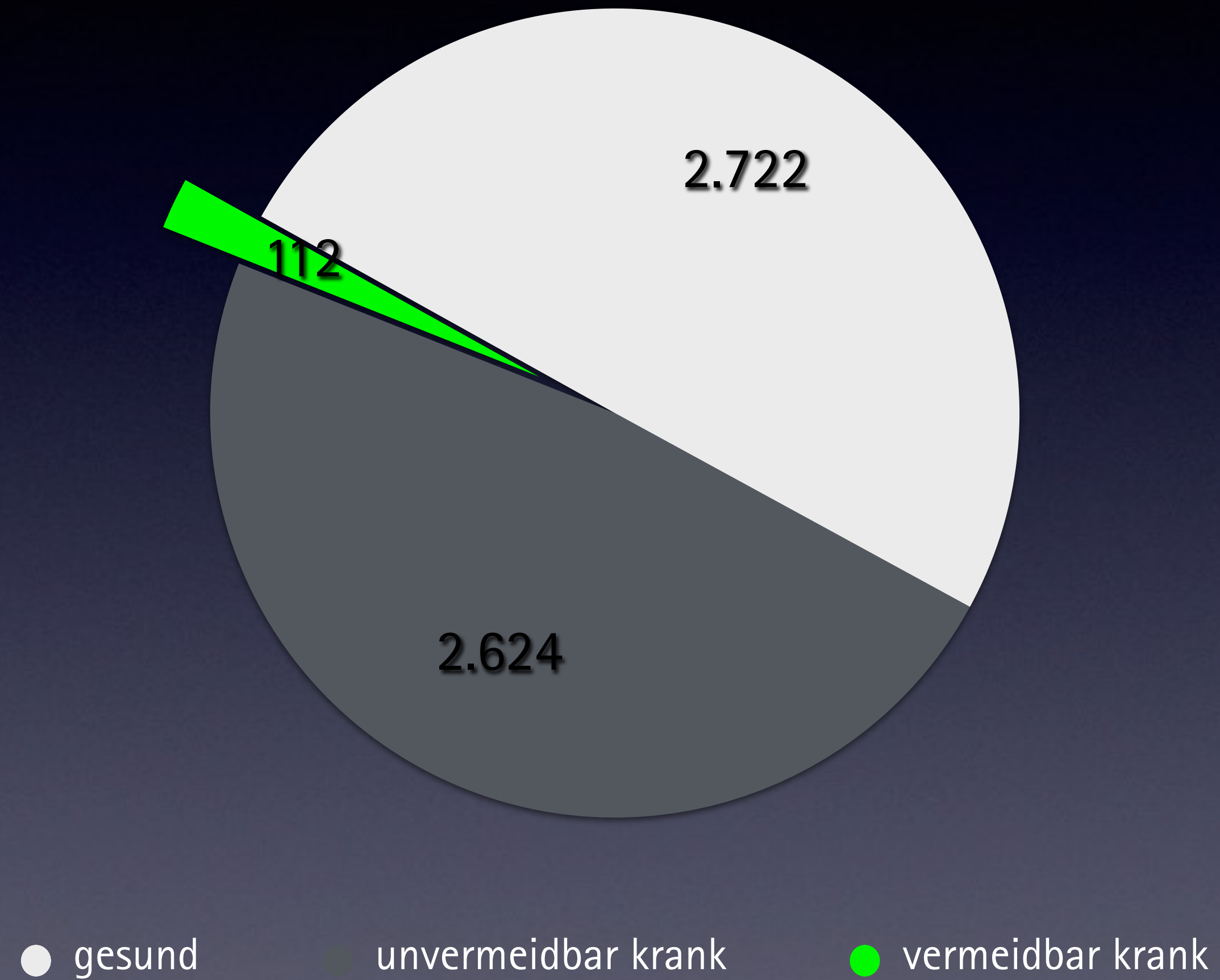
irgendein DM Endpunkt



Differenz: 112 Teilnehmer = 2 %

UKPDS PTM

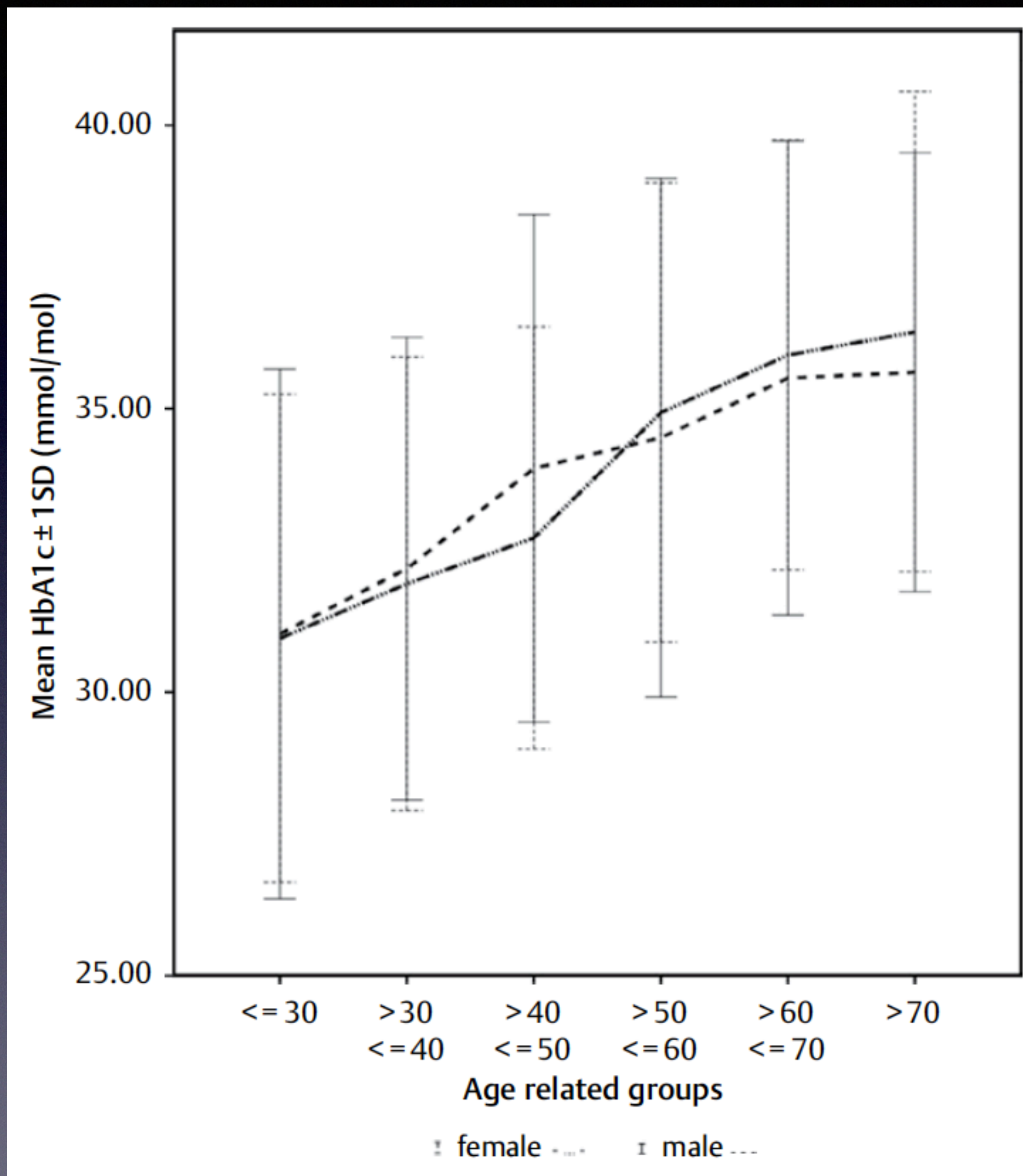
irgendein diabetes-bezogener Endpunkt



Moderate Hyperglykämie
ist nicht sehr gefährlich

Blutzuckersenkung ist nur
gering wirksam

HbA _{1c} (%)	Regression- estimated MPG		Approximate MPG for clinical use	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
4	3.6	65	3.5	65
5	5.6	101	5.5	100
6	7.6	137	7.5	135
7	9.6	172	9.5	170
8	11.5	208	11.5	205
9	13.5	244	13.5	240
10	15.5	279	15.5	275
11	17.5	315	17.5	310
12	19.5	350	19.5	345



+0,1 %punkt pro Alters-Dekade

Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients

Erkan Coban^a Mustafa Ozdogan^a Aysen Timuragaoglu^b

Parameters	IDA group before treatment	IDA group after treatment	Control group
Hb, g/dl	10.8 ± 1.2	12.7 ± 0.96*	13.6 ± 0.9*
Hct, %	33.8 ± 3.0	39.9 ± 2.4*	41.1 ± 2.8*
MCV, fl	72.2 ± 4.9	82.2 ± 5.1*	84.4 ± 4.8*
MCH, pg	22.8 ± 2.2	31.6 ± 2.1*	32.9 ± 1.9*
Ferritin, ng/ml	3.68 ± 1.78	15.7 ± 1.88*	22.7 ± 6.3*
Fasting glucose, mg/dl	91.4 ± 9.8	92.1 ± 9.4**	89.7 ± 10.3**
Postprandial glucose mg/dl	102.6 ± 5.8	103.5 ± 6.1**	101.7 ± 6.1**
HbA1c, %	7.4 ± 0.8	6.2 ± 0.6*	5.2 ± 0.2*

* p < 0.001, ** p > 0.05 vs. IDA group (before treatment).

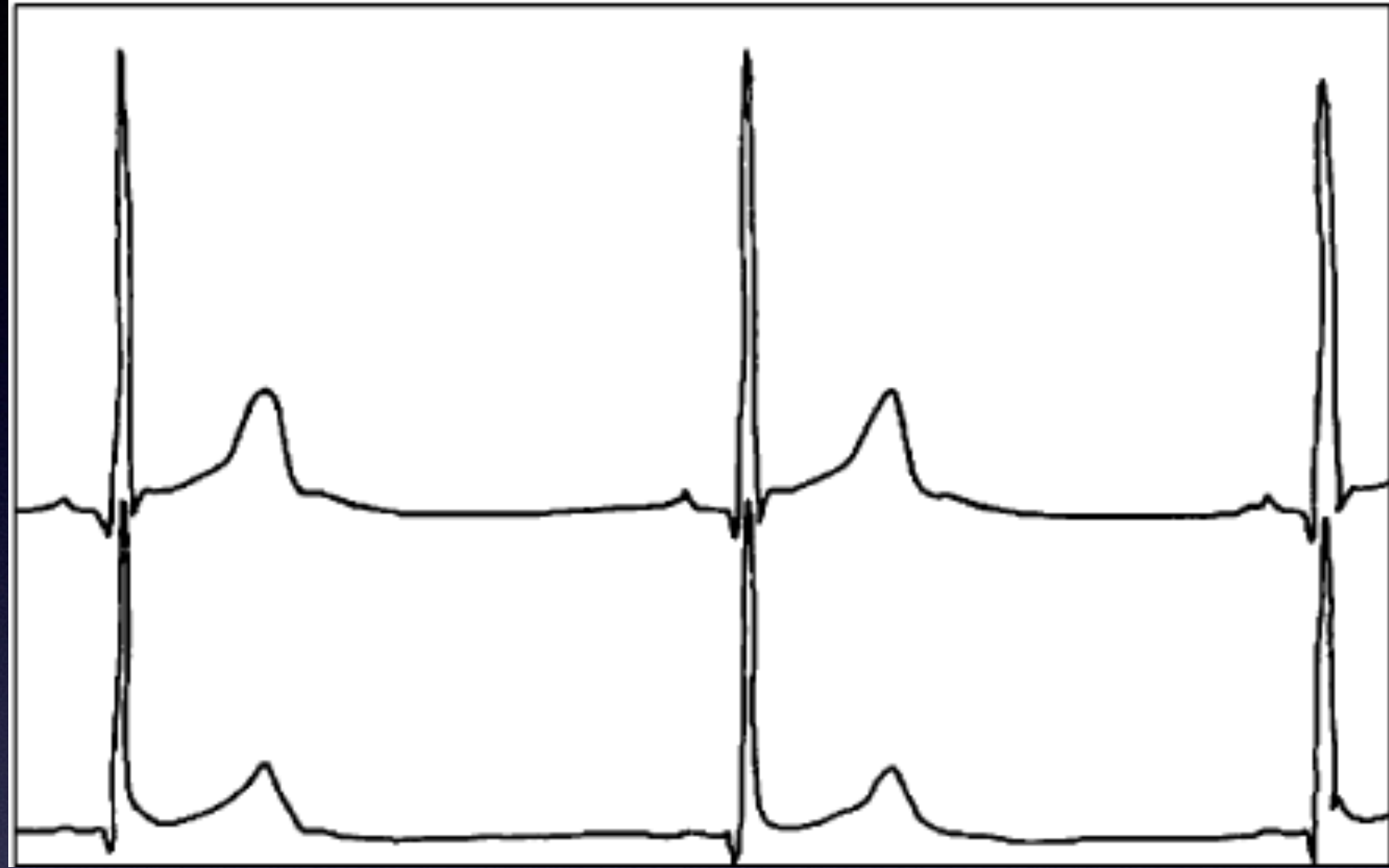
Eisenmangel-Anämie führt zur
künstlich höheren Hba1c-Werten

Cave: Andere (hämolytische)
Anämien führen zur künstlich
niedrigeren HbA1c-Werten

HbA1c bei Patienten

- Proben von 50 Diabetes-Patienten mit HbA1c-Werten zwischen 6,6 und 9,9 % wurden in 4 Laboren in Jena und Umgebung analysiert
- Maximal absolute HbA1c-Differenz 0,55 %

Hypoglykämien
vermeiden



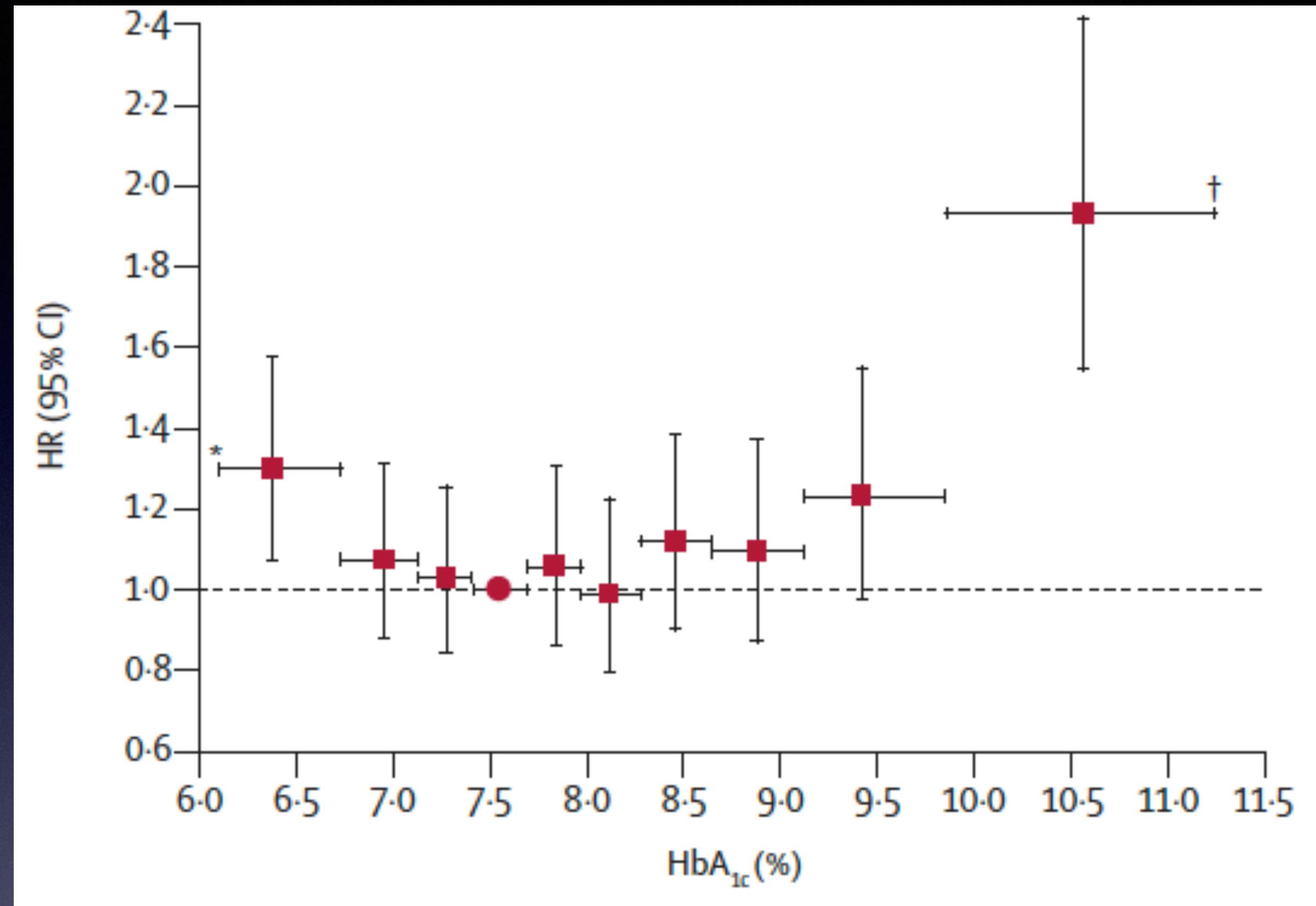
Sinusbradykardie 31/min

Glucose 38 mg/dl für 30 Minuten



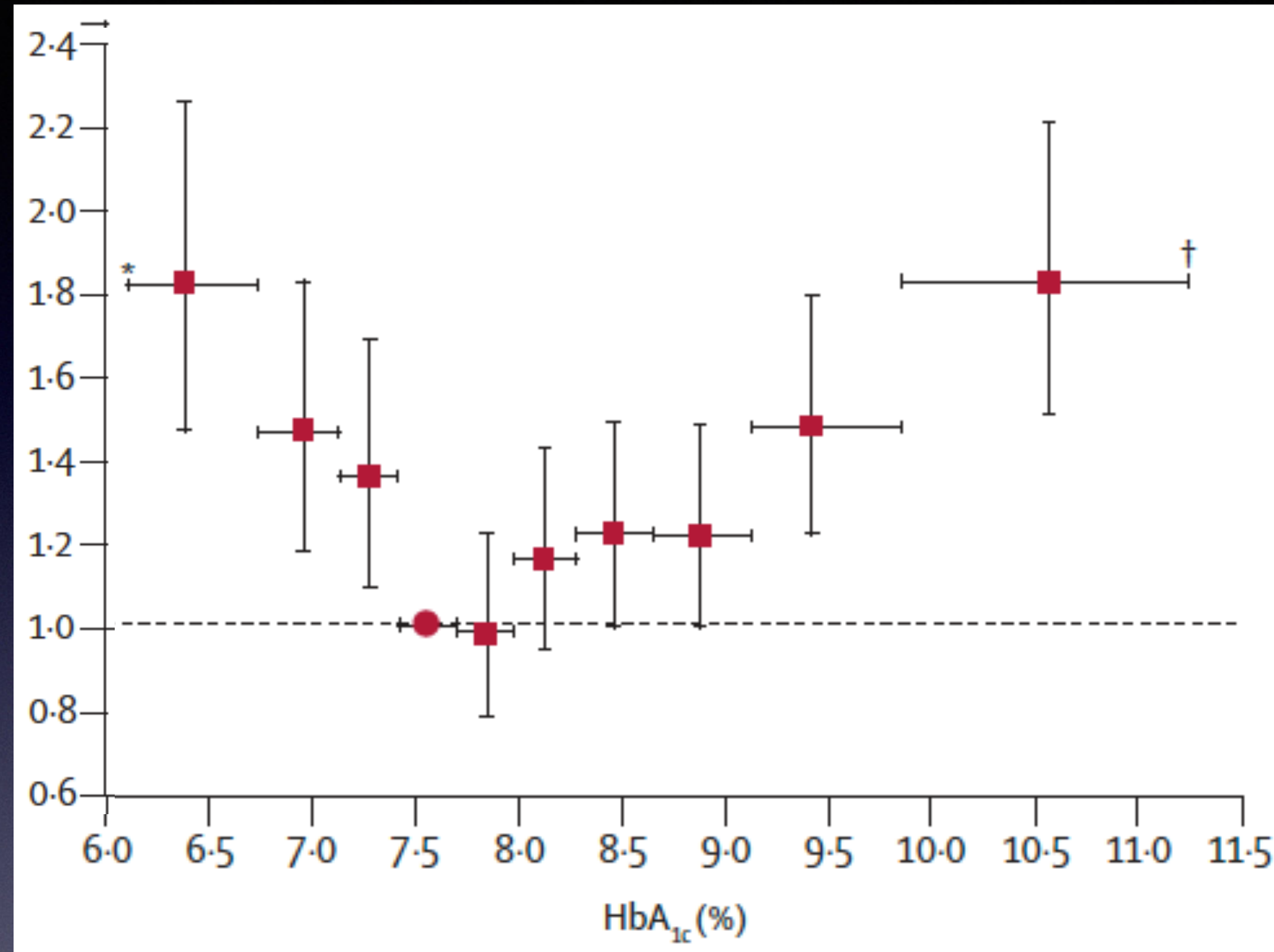
polytope Couplets

Glucose 52-57 mg/dl



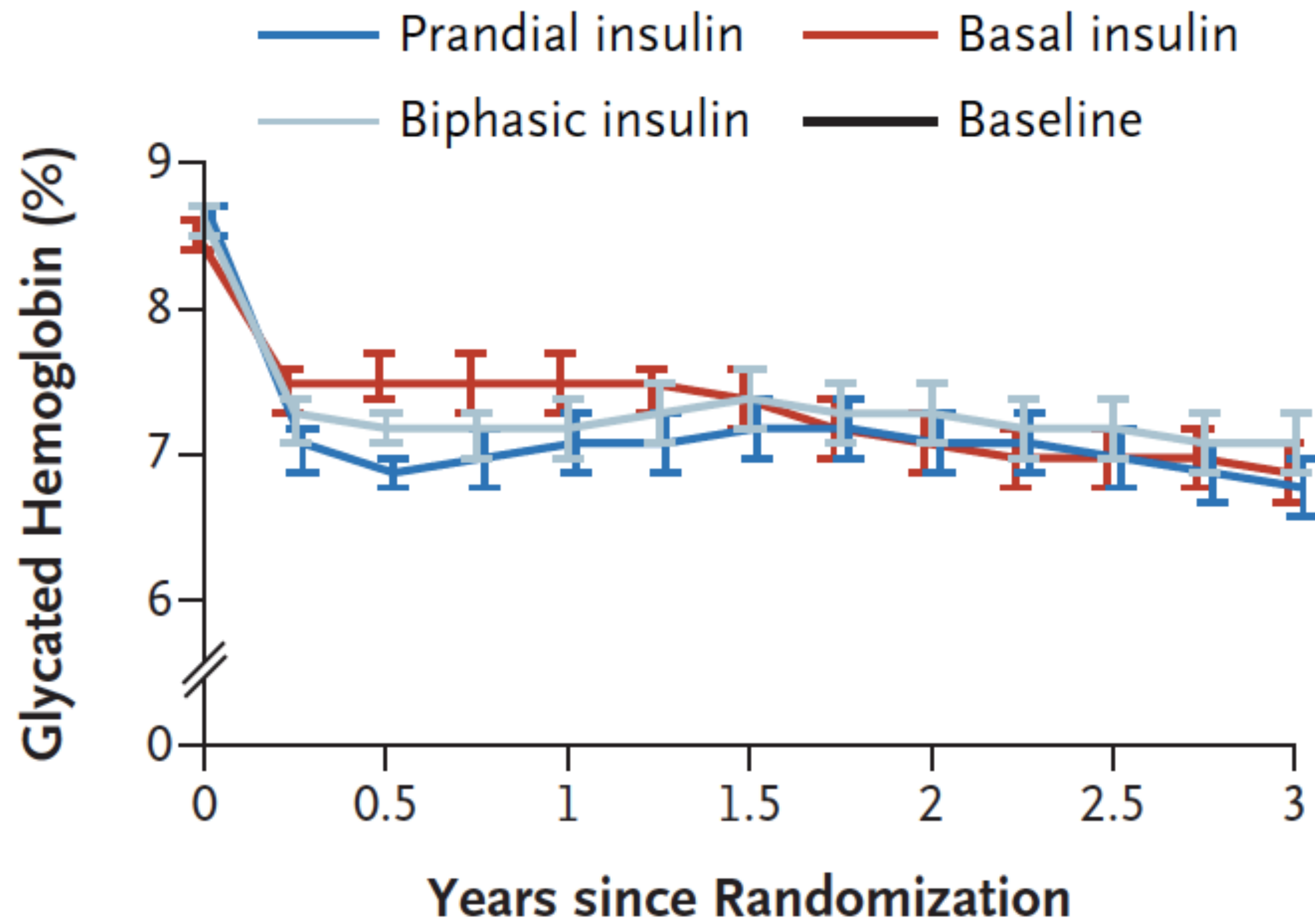
Orale Antidiabetika

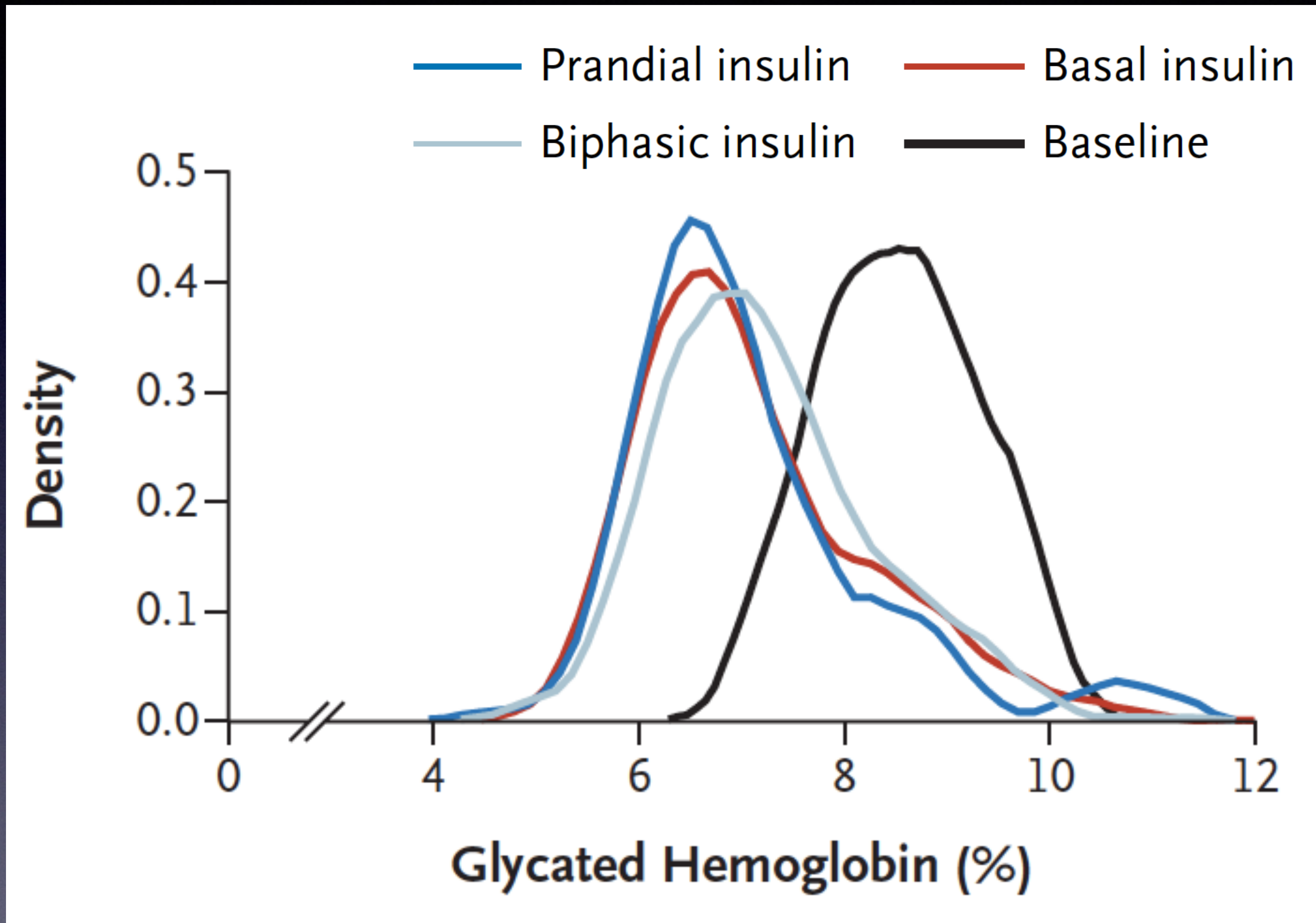
Currie et al.: Lancet 2010; 375: 481–89



Insulintherapien

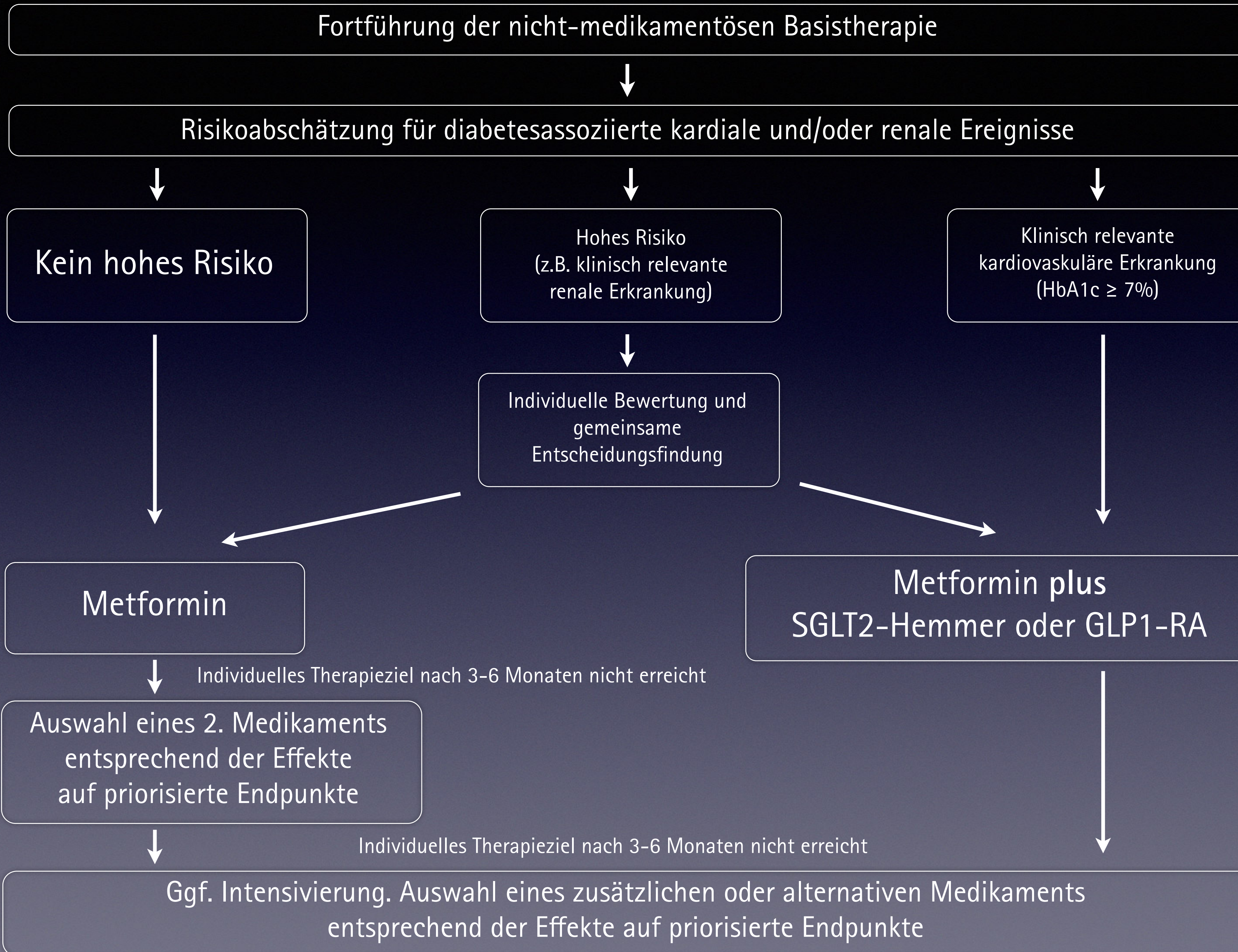
Currie et al.: Lancet 2010; 375: 481–89





Diabetes-Therapie?

Was sagt die
neue Leitlinie?



Sulfonylharnstoffe

Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies

**Thomas Forst¹, Markolf Hanefeld², Stephan Jacob³,
Guido Moeser⁴, Gero Schwenk⁴, Andreas Pfützner¹ and Axel Haupt⁵**

Diabetes & Vascular Disease Research
10(4) 302–314

© The Author(s) 2013

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1479164112465442

dvr.sagepub.com



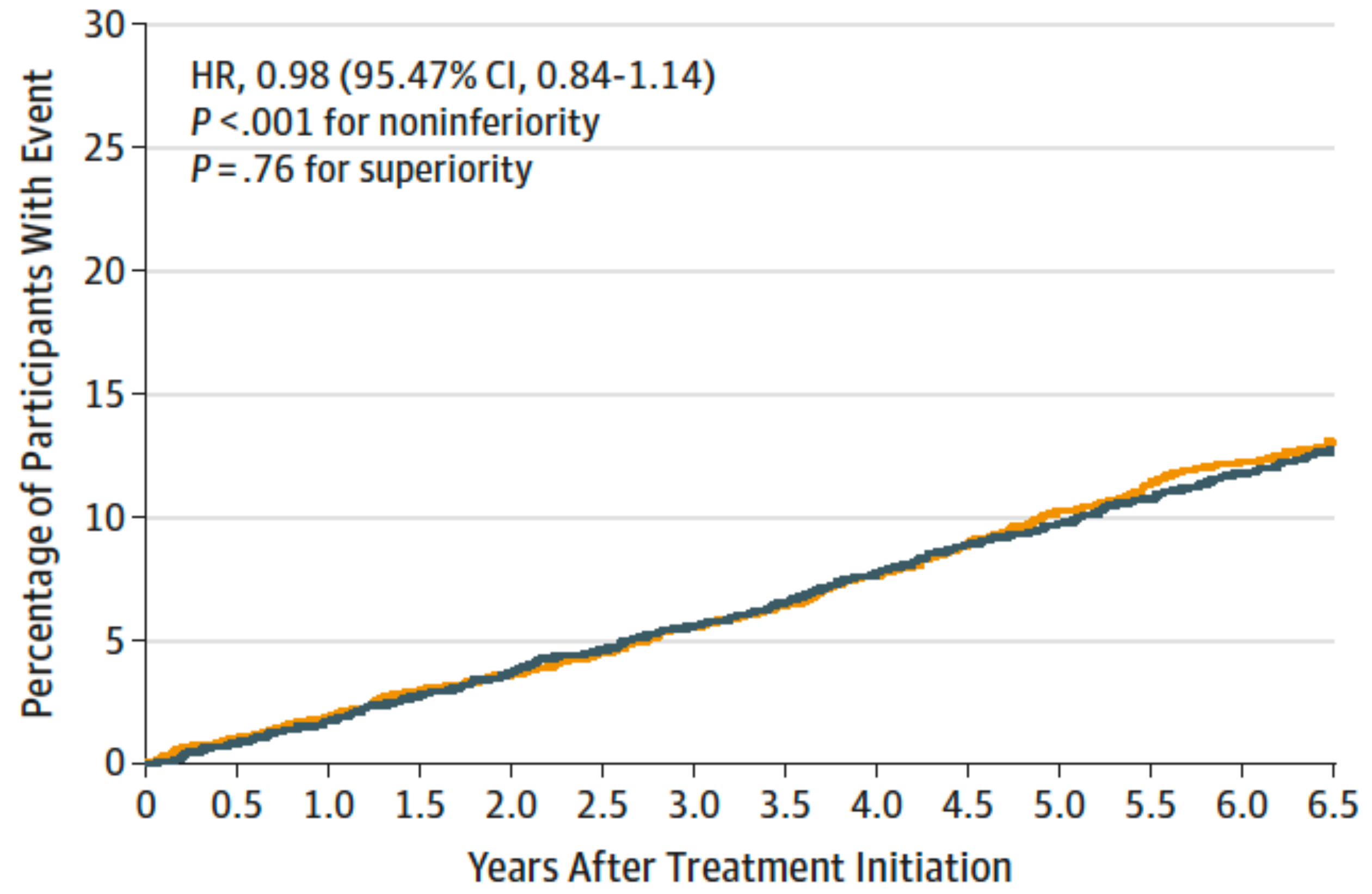
Limitationen:

- nur Beobachtungsstudien (AWB), keine RCT
- die Arbeit wurde von einer Agentur geschrieben
- die Arbeit wurde von Eli Lilly in Auftrag gegeben und bezahlt
- 1 Autor arbeitet bei Lilly, 2 Autoren sind bezahlte Berater von Lilly
- 2 Autoren geben Honorare von 6 bzw. 25 (!) Pharma-Firmen an
- 2 arbeiten bei dem Institut, dass die Studien ausgewählt und ausgewertet hat
- 1 Lilly Mitarbeiterin hat die Literaturrecherche gemacht

CAROLINA - Vergleichsstudie

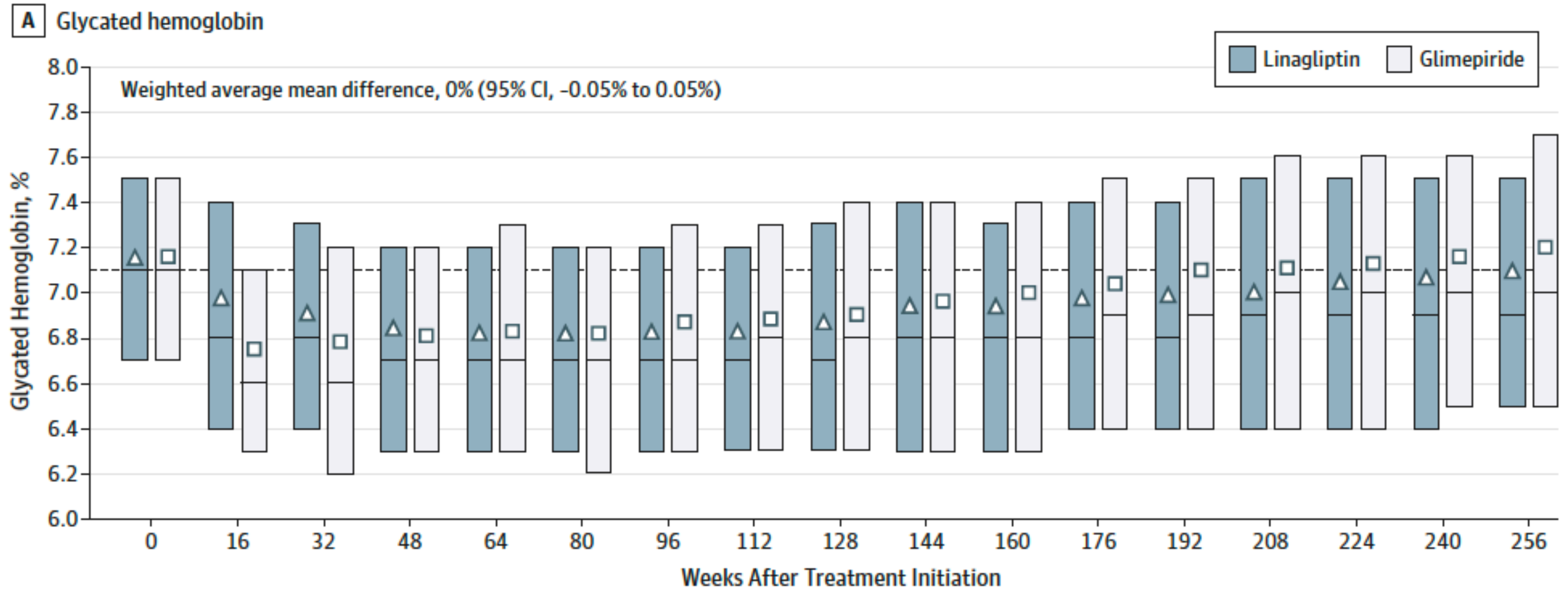
- 6.033 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2
- 6,3 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 63 Jahre, mittleres Alter
- hohes kardiovaskuläres Risiko, 42 % mit manifester Erkrankung
- Linagliptin oder Glimepirid

A Time to 3P-MACE end point



No. of participants

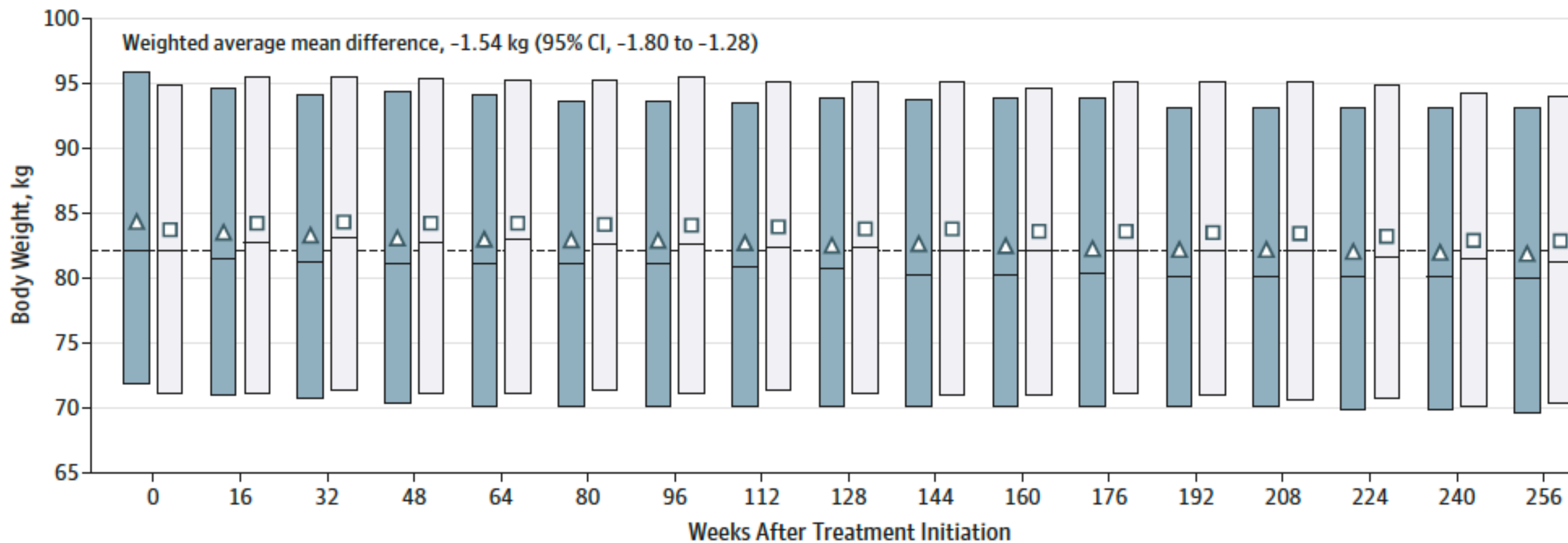
Glimepiride	3010	2890	2797	2710	2618	2509	1865
Linagliptin	3023	2901	2803	2725	2627	2534	1830



No. of participants

Glimepiride	3000	2920	2808	2731	2668	2600	2541	2498	2467	2401	2361	2300	2271	2223	2196	2165	2146
Linagliptin	3013	2924	2806	2719	2653	2593	2518	2467	2426	2393	2382	2333	2288	2247	2235	2190	2184
Total in follow-up analysis	6033	6021	5995	5979	5953	5929	5901	5879	5856	5826	5787	5752	5702	5662	5629	5592	5551

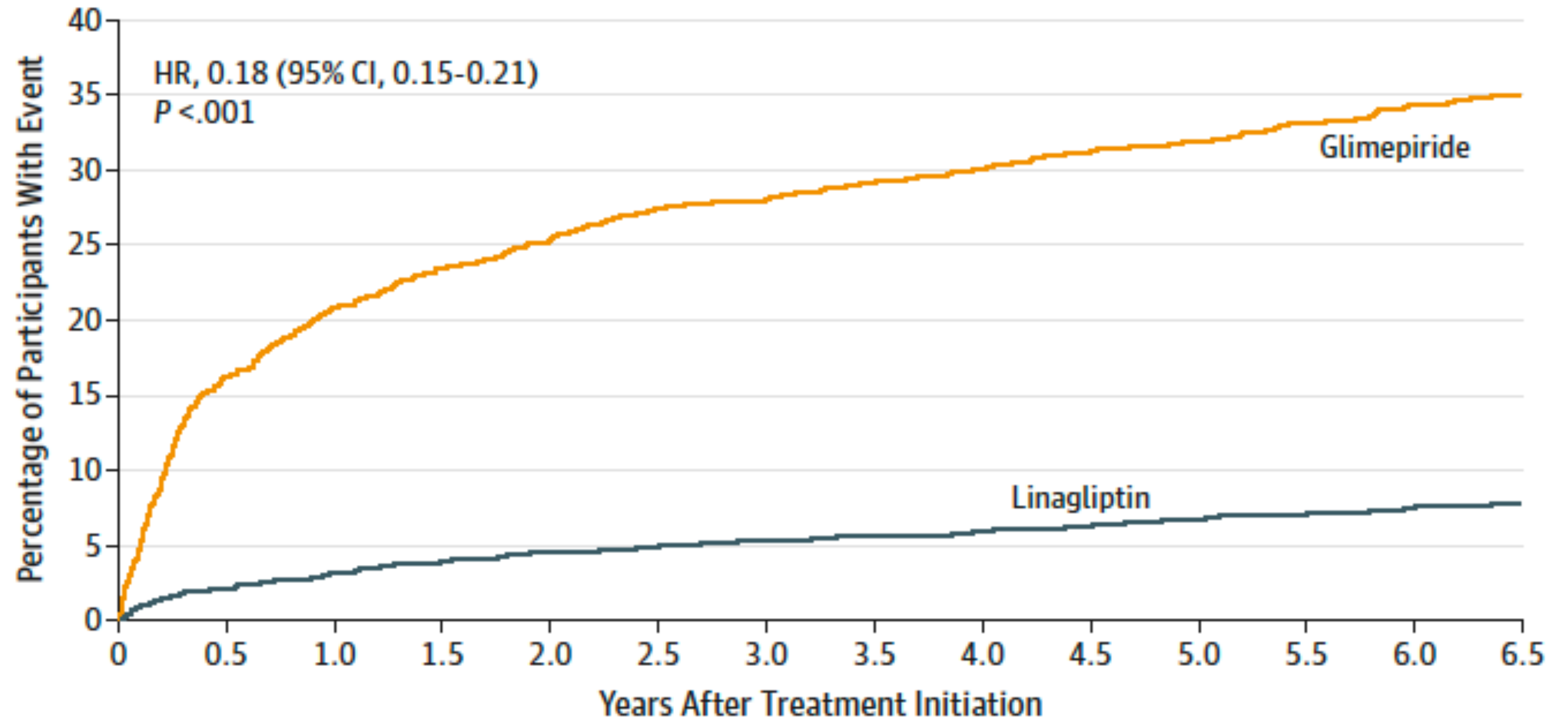
B Body weight



No. of participants

Glimepiride	2998	2933	2814	2740	2682	2621	2572	2534	2498	2434	2398	2341	2291	2257	2229	2193	2178
Linagliptin	3014	2936	2822	2741	2674	2620	2546	2522	2466	2433	2426	2378	2326	2280	2280	2236	2221
Total in follow-up analysis	6033	6021	5995	5979	5953	5929	5901	5879	5856	5826	5787	5752	5702	5662	5629	5592	5551

Figure 4. Moderate or Severe Hypoglycemia Over Time by Treatment Groups



No. of participants

Glimepiride	3000	2382	2145	1999	1882	1779	1691	1607	1539	1473	1411	1325	957	344
Linagliptin	3014	2763	2596	2499	2386	2298	2234	2140	2072	2001	1932	1850	1333	526

„Ärzte können weiterhin zur Behandlung der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes kostengünstige Sulfonylharnstoffe zusätzlich zu Metformin verwenden. Dies mit dem Wissen um ihre Wirksamkeit zur Reduzierung mikrovaskulärer Komplikationen und ihrer kardiovaskulären Sicherheit.“

Deborah J. Wexler, Harvard Medical School

JAMA. 2019;322(12):1147-1149. doi:10.1001/jama.2019.14533

SGLT2-Inhibitoren

EMPAREG Outcome - Sicherheitsstudie

- 7.020 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2
- 3,1 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 63 Jahre, mittleres Alter
- manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
- Empagliflozin oder Placebo add-on

EMPAREG Outcome - Sicherheitsstudie

	Absolute Risiko Reduktion	NNT
primärer Endpunkt	1,6 %	61
Gesamtmortalität	2,6 %	39
Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz oder kv Tod	2,8 %	35
Adverse Events	2,1 %	48
Hypoglykämien	plus 1,4 %	NNH 69

CREDENCE

- 4.401 Teilnehmer
- Diabetes mellitus Typ 2
- 2,62 Jahre mittlere Nachbeobachtungsdauer
- 63 Jahre, mittleres Alter
- Chronische Nierenerkrankung
 - eGFR 30-90 ml/min und Albumin-Kreatinin-Ratio 300-5000
- Canagliflozin oder Placebo add-on

CREDENCE

	Absolute Risiko Reduktion	NNT
primärer kombinierter Endpunkt	4,3 %	24
Dialyse/Nieren-Tx	2,2 %	45
Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz	2,5 %	43
kardiovaskuläre Mortalität	1,4 %	73
Ketoazidosen	plus 0,5 %	NNH 220

Niedriger ist nicht immer besser.

Zur Behandlung der Hyperglykämie gerne weiterhin
Sulfonylharnstoffe.

Bei manifester kardiovaskulärer/renaler Erkrankung
frühzeitig SGLT2/GLP1.