

Diabetestherapie beim Herzpatienten

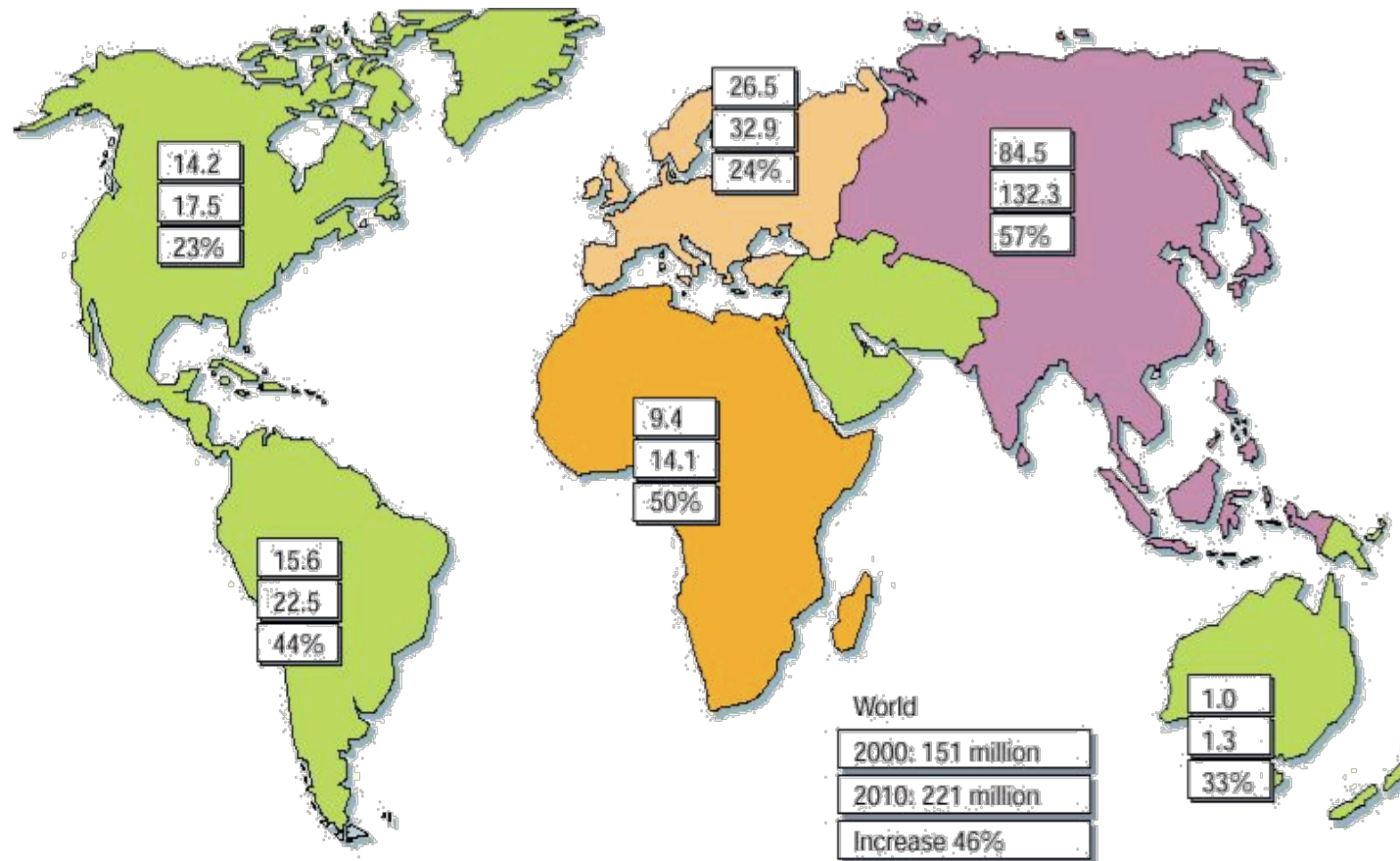
Wann soll behandelt werden und
mit welchen Medikamenten?



Priv.-Doz. Dr. Joachim Feldkamp
Klinik für Innere Medizin
Endokrinologie und Diabetologie,
Pneumologie, Infektiologie

Städtische Kliniken Bielefeld-Mitte

Weltweite Diabeteshäufigkeit 2000 und 2010



Vom Insulin der Insulaner

- Beispiel Insel Nauru
- Diabetes bis in die 20er Jahre unbekannt
- Erster Fall 1925 diagnostiziert



Cola-Colonisation

- 2004: jeder 2.-3. Nauruaner ist zuckerkrank
- „Theorie der geizigen Gene“



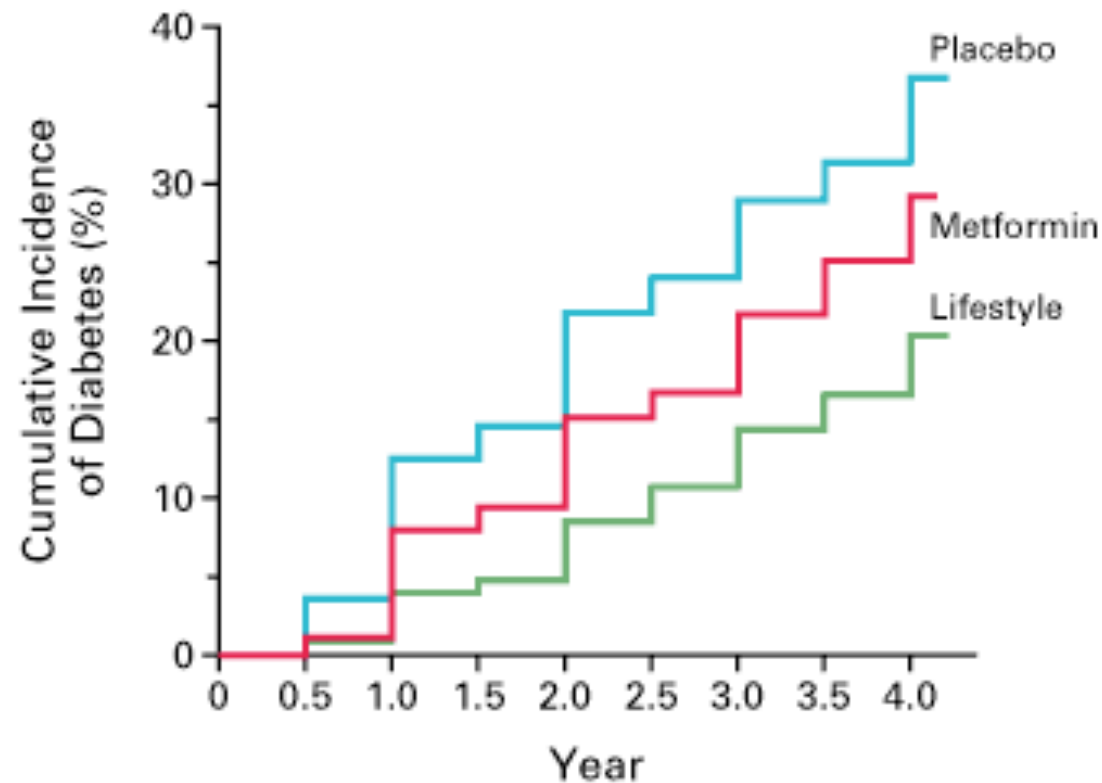
Metabolisches Syndrom

- gesteigerte Insulinsekretion bei peripherer Insulinresistenz
- Adipositas
- erhöhte VLDL-Triglyzeride
- verringertes HDL-Cholesterin
- Bluthochdruck
- gestörte Glucosetoleranz



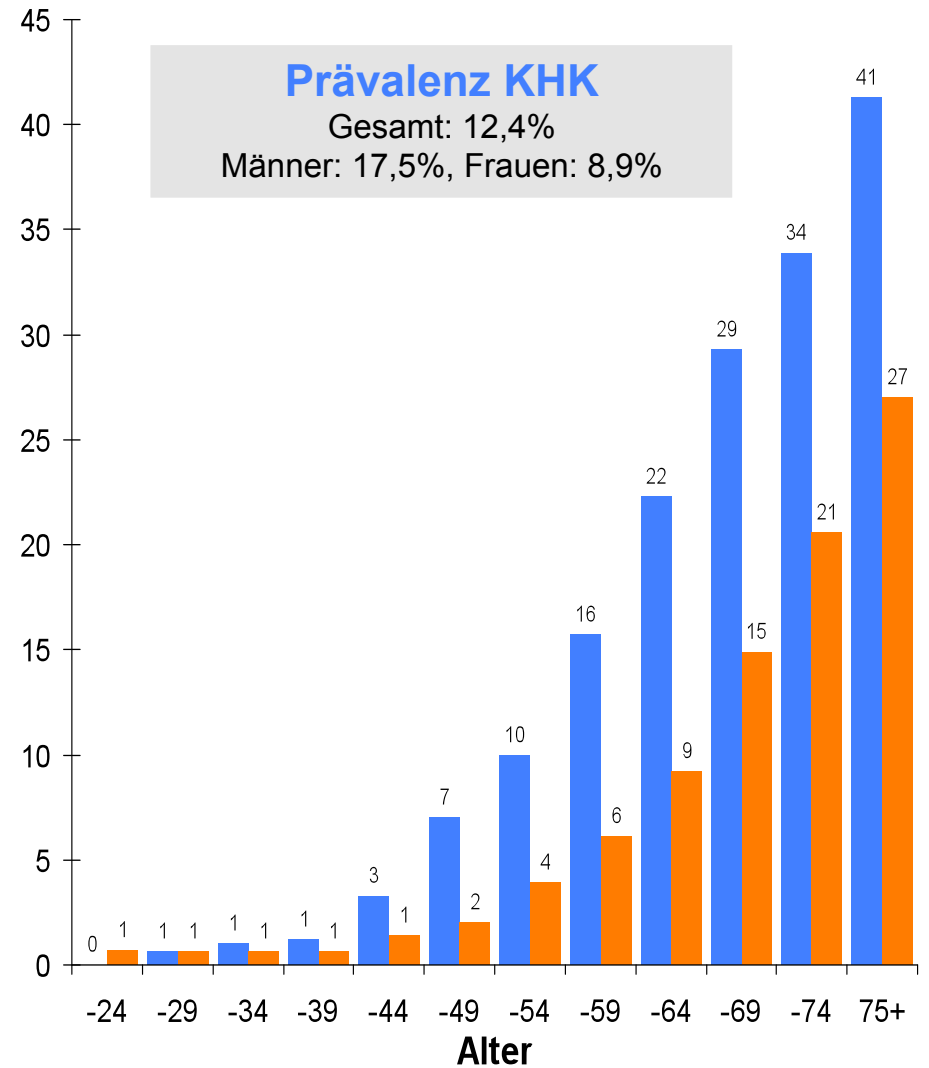
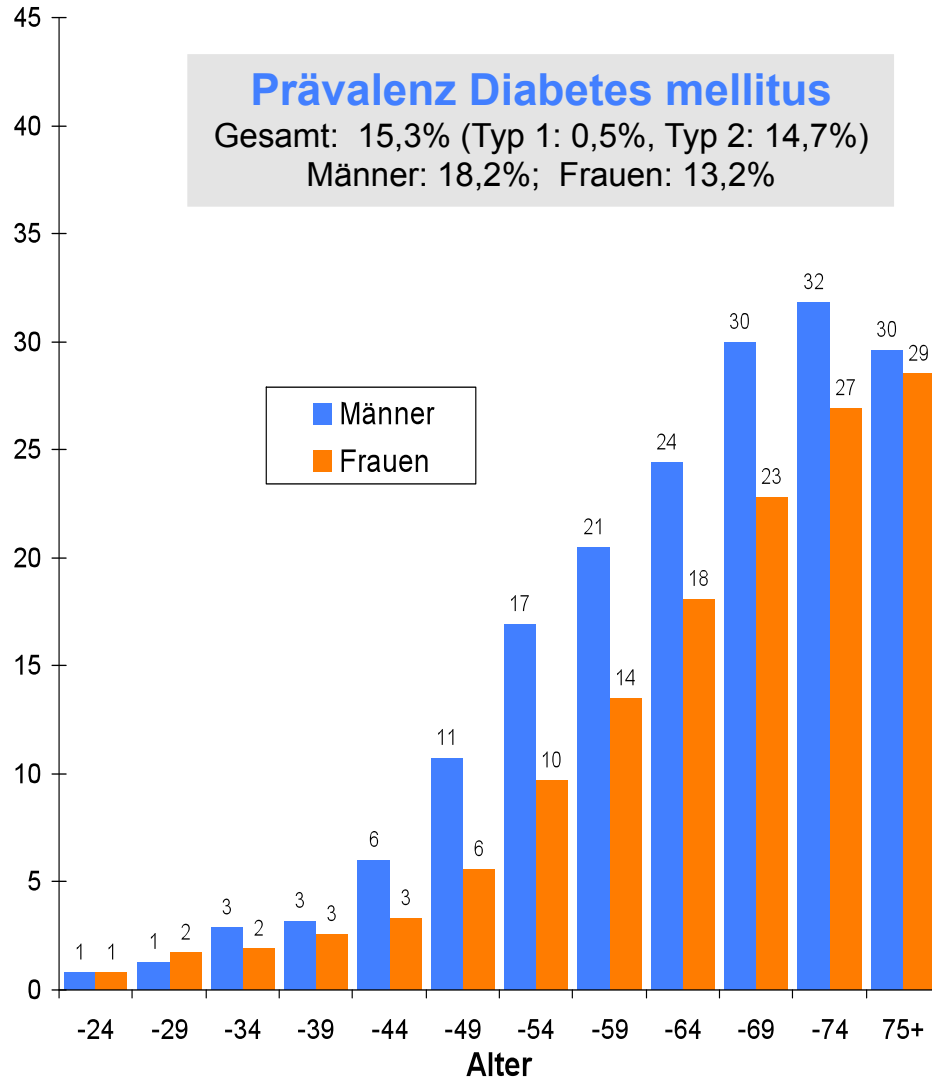
Inzidenz neu aufgetretener Diabeteserkrankung

Vergleich Lebensstilmodifikation, Metformin, Plazebo

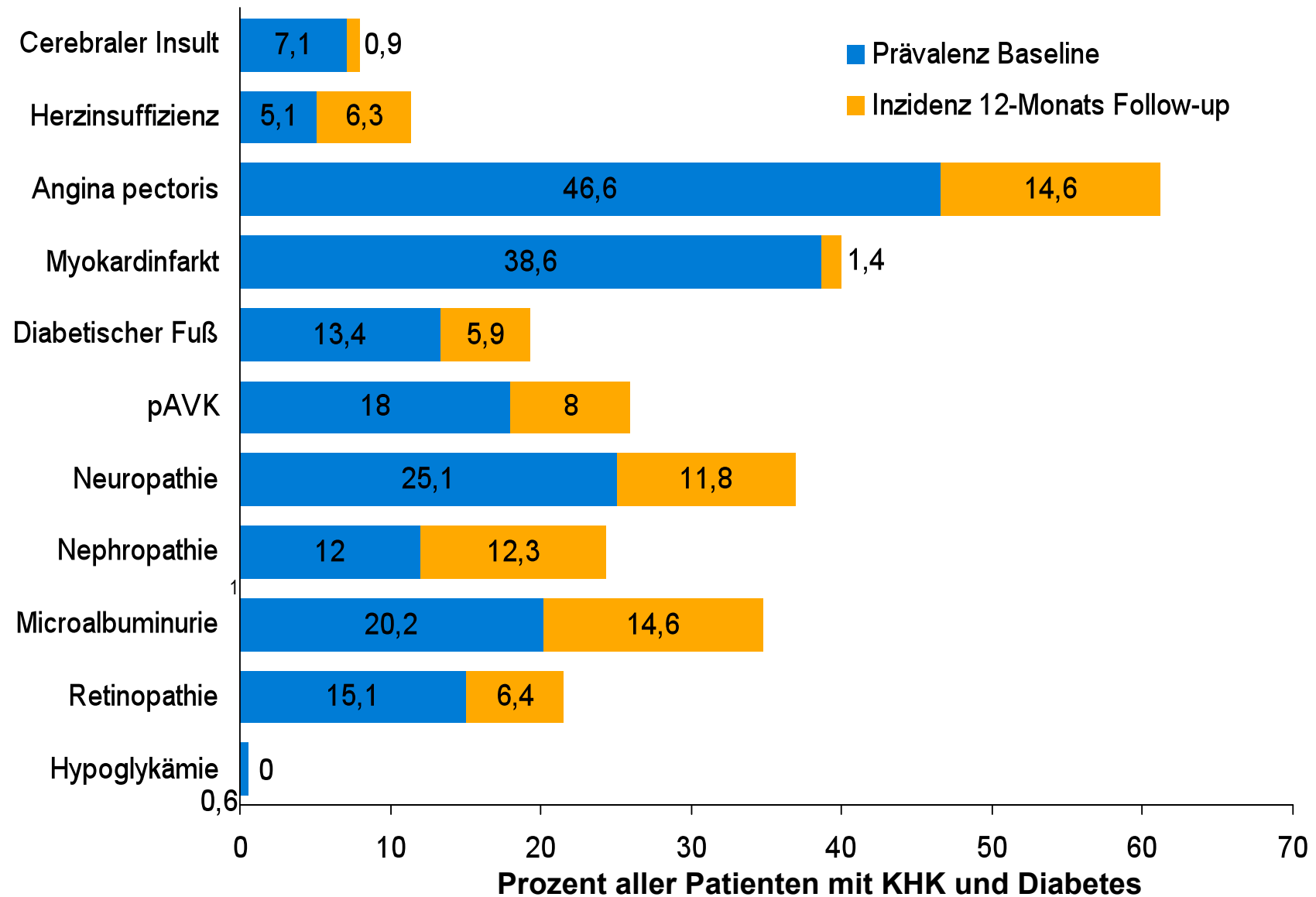


Diabetes mellitus und KHK gehören zu den Top 5 in der Hausarztpraxis

Prävalenz (%)



Prävalenz und Inzidenz mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit KHK und Diabetes



Vorausgegangener Myokardinfarkt und nachfolgende Inzidenz von neu entdecktem Diabetes und impaired fasting glucose

Ziel: Untersuchung des Risikos nach einem akutem Myokardinfarkt einen Diabetes zu entwickeln

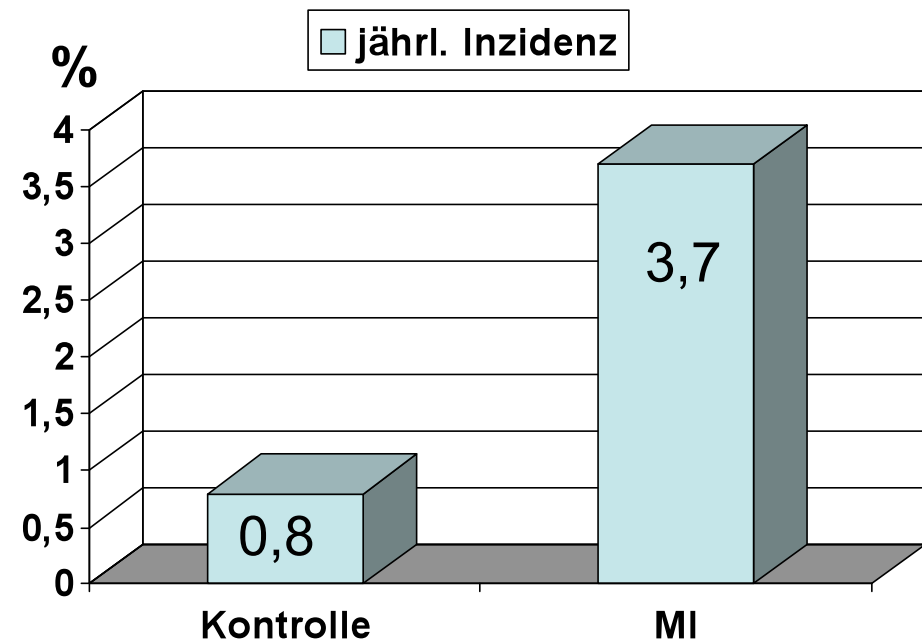
- Prospektive Studie bei 8291 nicht-diabetischen Patienten mit Myokardinfarkt binnen der letzten 3 Monate
- Follow-Up: 3,5 Jahre; Analyse von 42 Phase II-IV Studien

Inzidenz von neu entdecktem Diabetes und impaired fasting glucose bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt

Ergebnis:

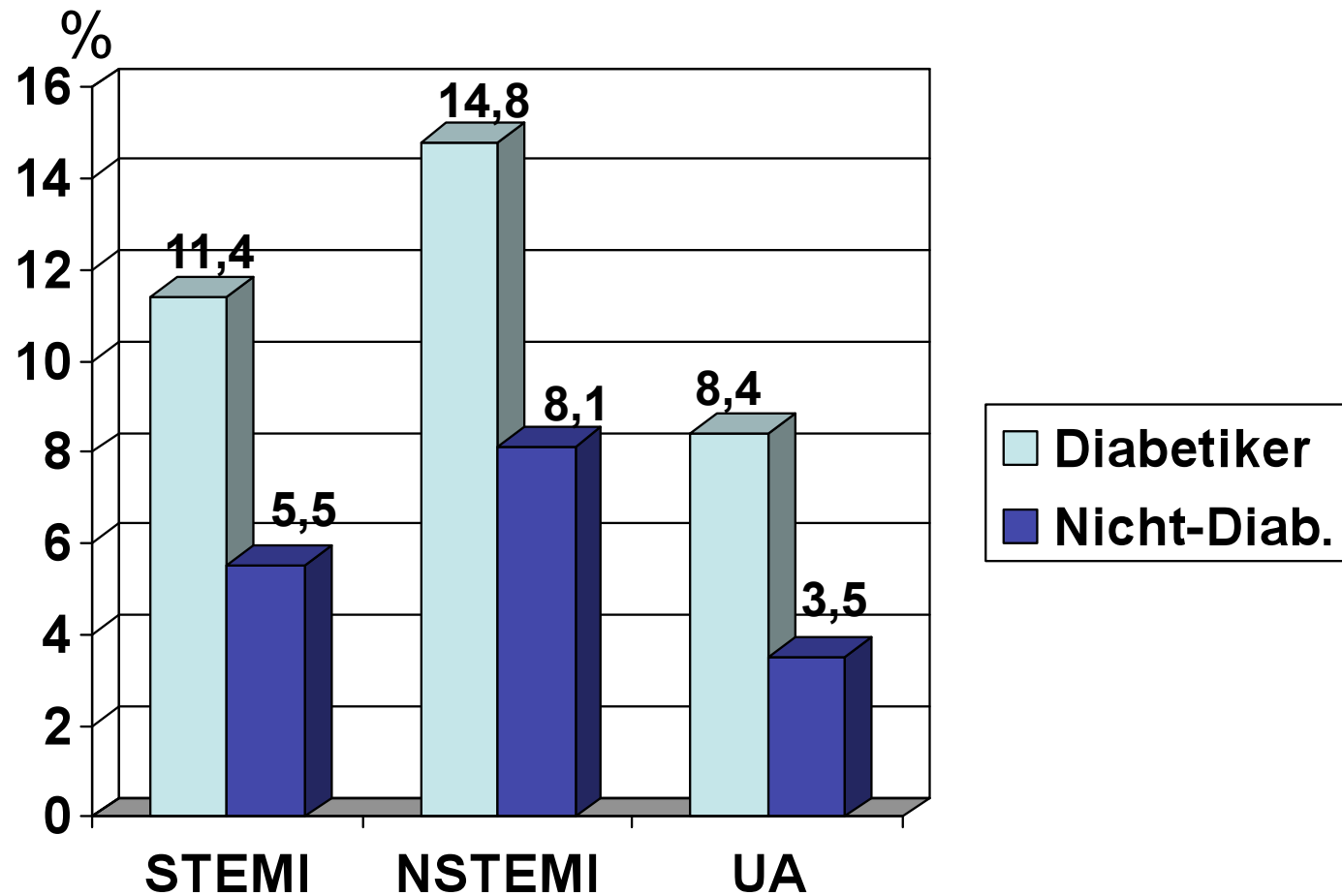
im Vergleich zu einer Kontrollkohorte haben

Patienten nach akutem Myokardinfarkt ein deutlich erhöhtes Risiko in den nächsten Jahren einen Diabetes mellitus zu entwickeln (0,8% vs. 3,7%ige jährliche Diabetesrate)

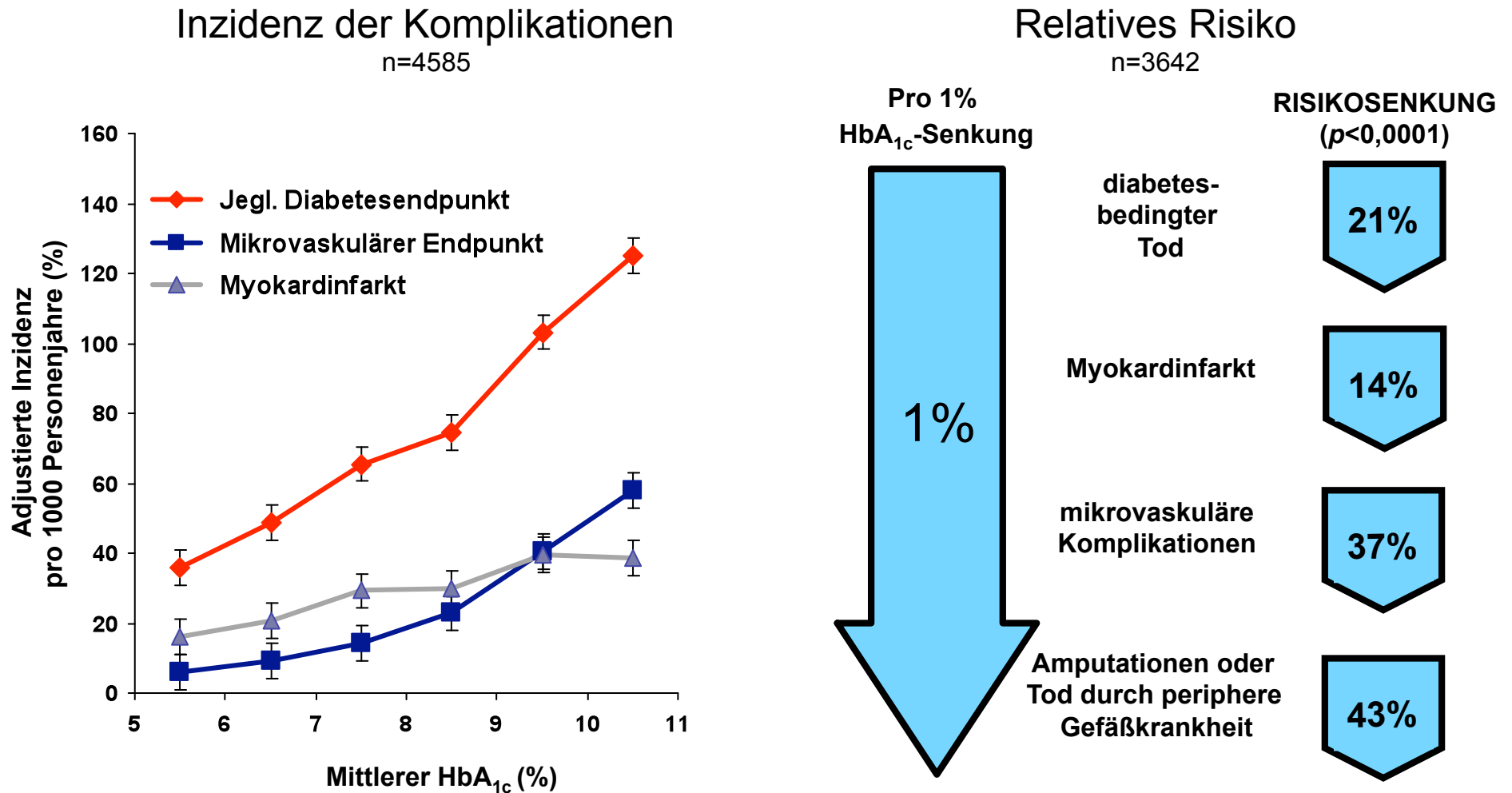


Akutes Ereignis

1-Jahres Mortalität



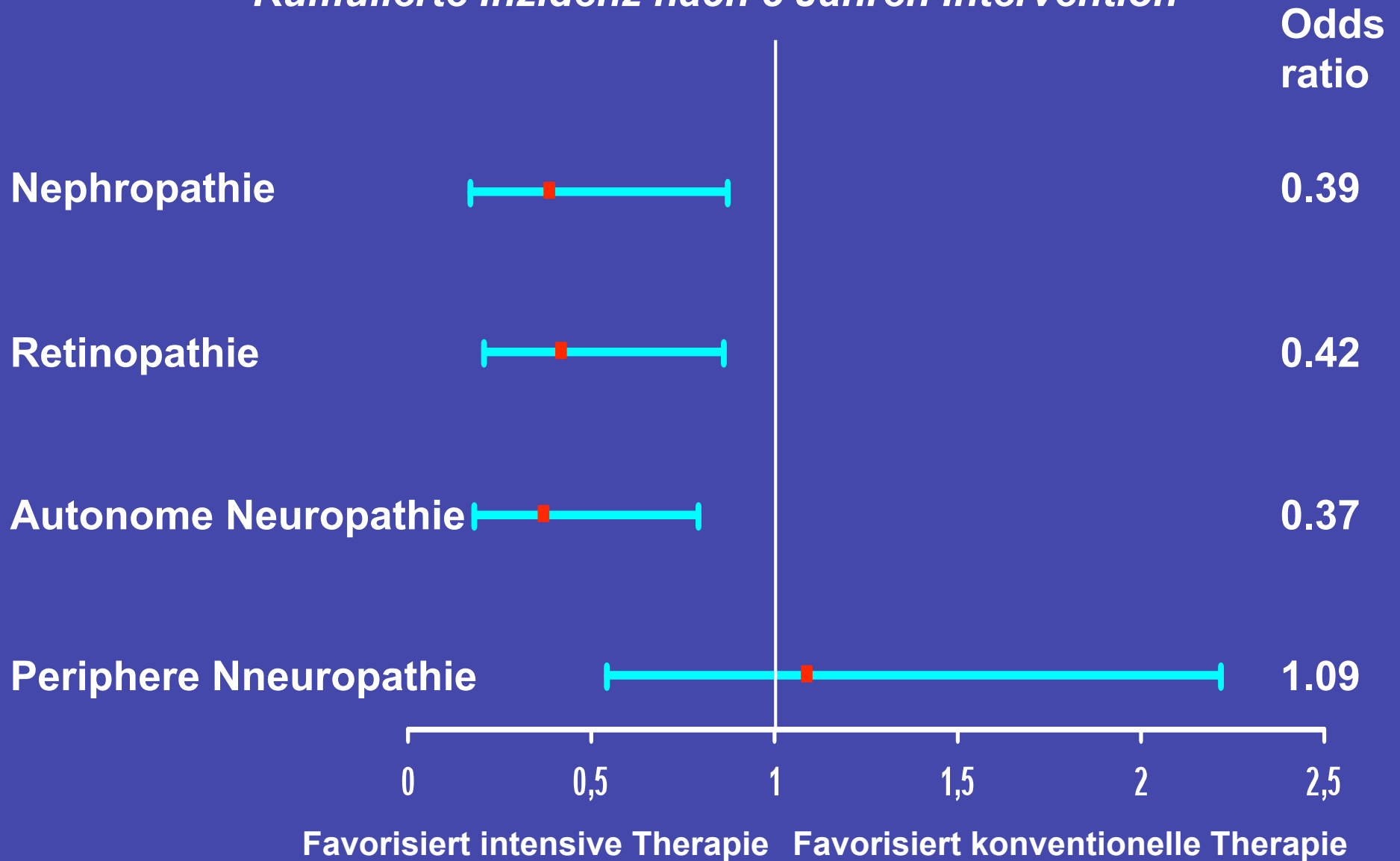
UKPDS: Bessere Einstellung des HbA_{1c} führte zu weniger diabetesbedingten Komplikationen



Daten adjustiert für Alter, Geschlecht u. ethnische Zugehörigkeit, angegeben für männl. Weiße im Alter von 50-54 Jahren zum Diagnosezeitpunkt und einer mittleren Diabetesdauer von 10 Jahren. UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study
Stratton IM et al. UKPDS 35. *BMJ* 2000;321:405-412

Microvaskuläre Komplikationen

Kumulierte Inzidenz nach 8 Jahren Intervention



Multifaktorielle Intervention bei Typ 2 Diabetes

-die Steno-2 Studie-

- 160 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie
- randomisiert auf intensive (Blutzuckerkontrolle, Blutdruck und Lipidsenkung, ACE-Hemmer / AT1R-Blocker, Aspirin, Vitamine) oder konventionelle Therapie
- Follow-up: 7,8 Jahre

Multimodale intensivierete vs. Konventionelle Therapie

Therapieziele in der Steno-2 Studie

	Konventionelle Therapie		Intensivierte Therapie	
	Beginn 1993	Ab 2000	Beginn 1993	Ab 2000
Blutdruck	< 166/95	< 130/85	< 140/85	< 130/80
HbA1c	< 7,5	< 6,5	< 6,5	< 6,5
Cholesterin	<250	<190	< 190	< 175
Triglyzeride	< 195	< 180	<150	<150

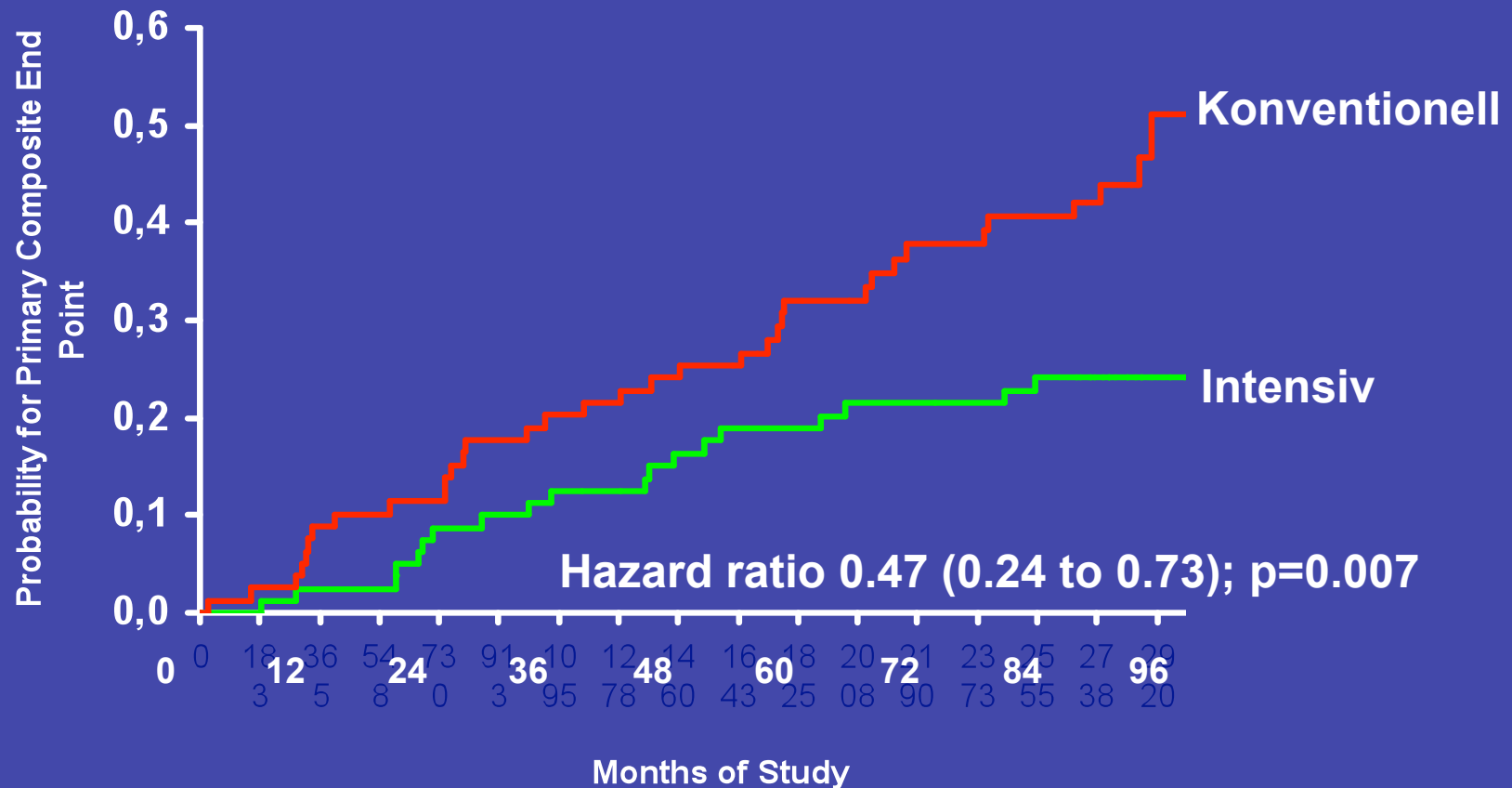
Endpunkte der Steno-Studie

multimodale intensivierete vs. Konventionelle Therapie

- kardiovaskuläre Todesfälle
- nicht tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle
- Gefäß-revaskularisierende Eingriffe
- Ischämie-bedingte Amputationen

Steno-2 Studie

85 Kardiovaskuläre Ereignisse bei 35 Konventionell Behandelten (44%)
versus 33 Kardiovaskuläre Ereignisse bei 19 intensiv Behandelten (24%)



Daten der Steno-2 Studie

N Engl J Med. 2003;348:383-393

- **Steno-Studie:**

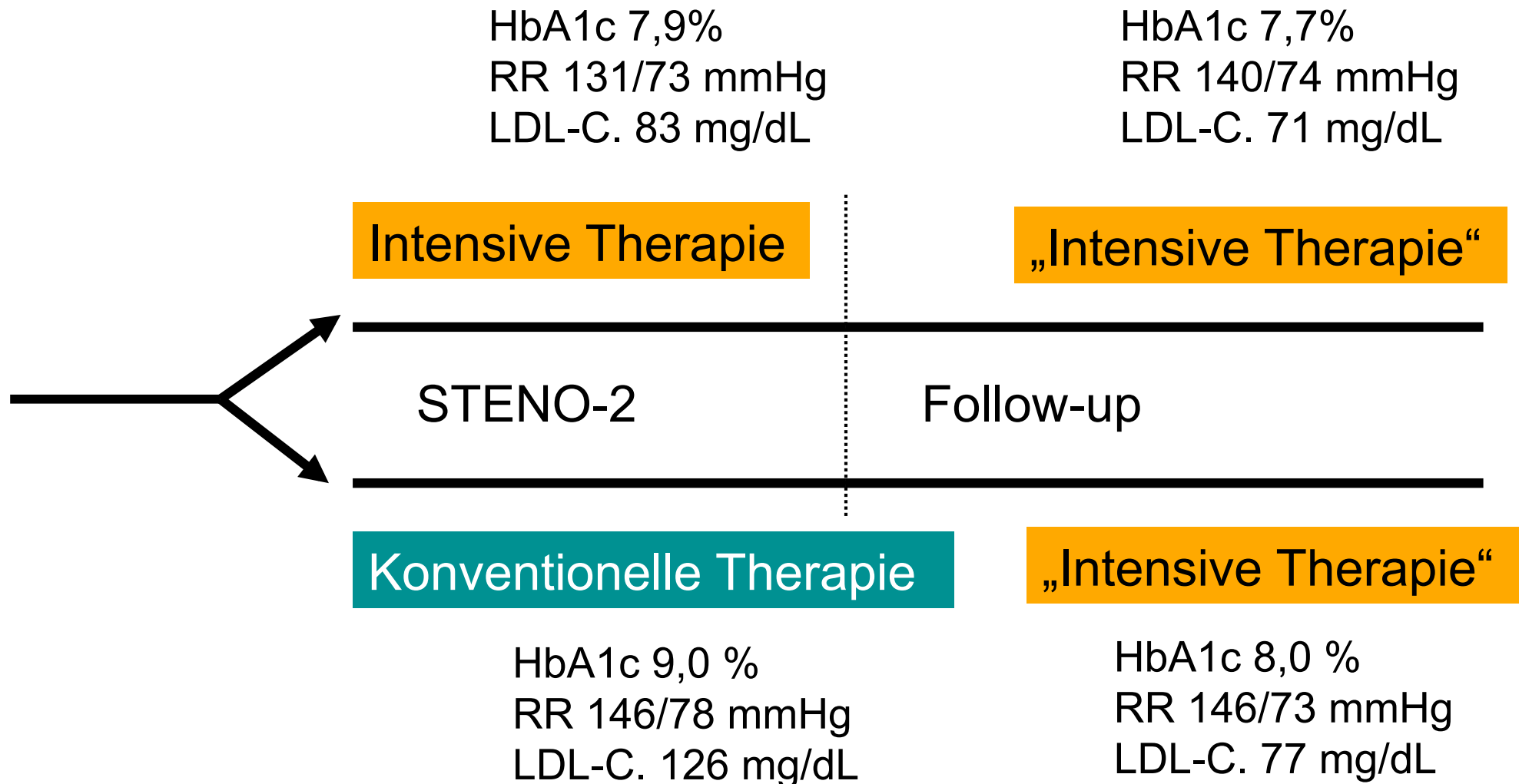
- 160 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie randomisiert auf intensive (Blutzuckerkontrolle, Blutdruck und Lipidsenkung, ACE-Hemmer / AT1R-Blocker, Aspirin, Vitamine) oder konventionelle Therapie
- Follow-up: 7,8 Jahre

- **Follow-Up Studie:**

N Engl J Med. 2008;358:580-591

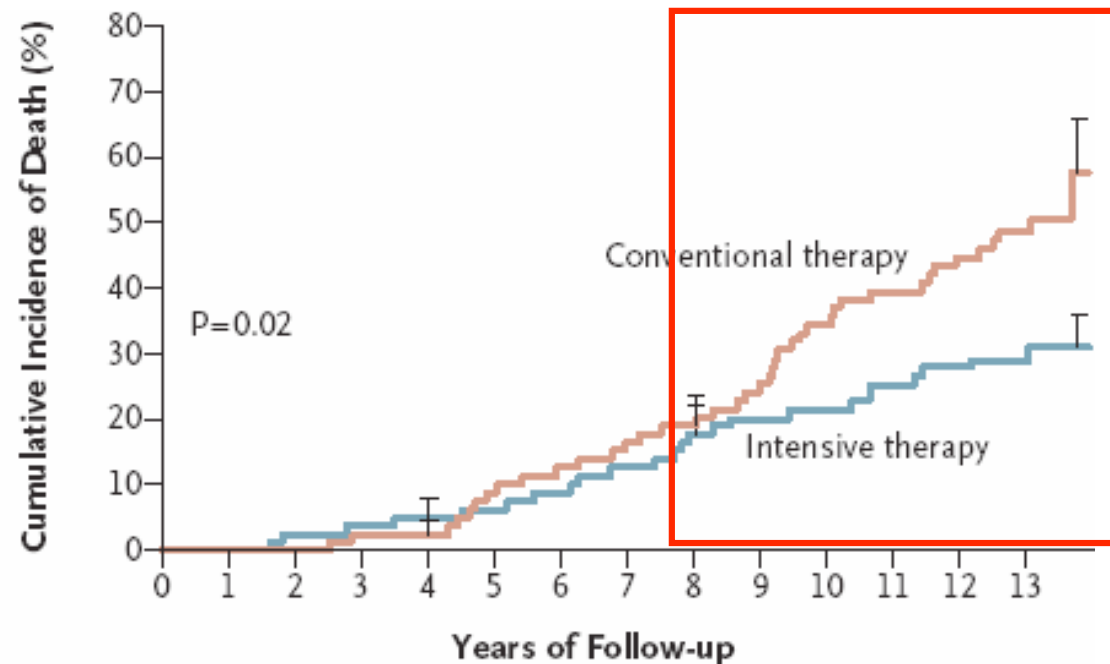
- Nachverfolgung von 130 Patienten über weitere 5,5 Jahre
- Intensive Therapie wurde gestoppt, doch alle Patienten in beiden Gruppen sowie die behandelnden Ärzte wurden über die günstigen Effekte informiert
- **Primärer Endpunkt:** Mortalität im gesamten Follow-Up von 13,3 Jahren

Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.



Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes

Ergebnis: 46%ige signifikante Reduktion der Mortalität



No. at Risk								
Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30

Multimodale Therapie des Diabetes mellitus

- **Therapie der Glukosestoffwechselstörung**
 - OAD, Insulin
- **Therapie der Adipositas**
 - Ernährung, Bewegung, Medikamente
- **Therapie der Fettstoffwechselstörung**
 - Lipidsenker (Statine)
- **Therapie der arteriellen Hypertonie**
 - Antihypertensiva (ARB, ACE-Inh.)
- **Therapie der Hyperkoagulabilität und Inflammation**
 - Thrombozytenaggregationshemmer, ASS
- **Therapie der Komplikationen**
 - Auge, Gefäße, Niere, Herz, Fuß, Nerven

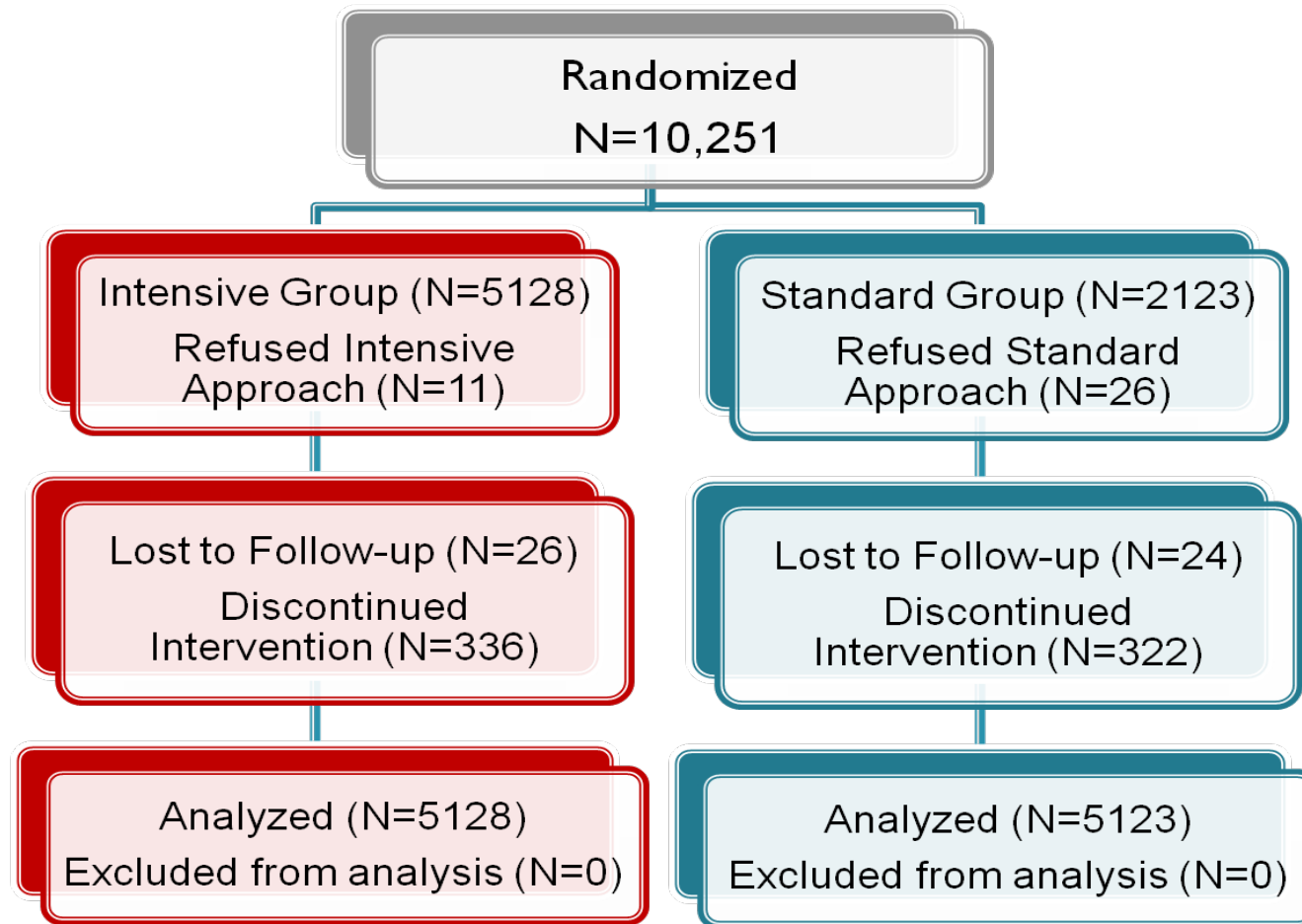
Endpunktstudien zum Nutzen einer intensiven HbA1c-Senkung bei Typ 2-Diabetes

Akronym	Studie	Jahr	Referenz
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	1998	UKPDS 33: Lancet (1998) 352, 837-853
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation	2008	N Engl. J. Med (2008); 258:2560-2572
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	2008	N Eng J Med (2008); 358:2545-2559
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial	2009	N Engl. J. Med (2009); 360:129-139
UKPDS, 25-Jahresdaten	United Kingdom Prospective Diabetes Study	2008	N Engl. J. Med (2008); 359:1577-1589

ACCORD-Studie

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

Diabetesdauer ~10 Jahre



ACCORD-Studie

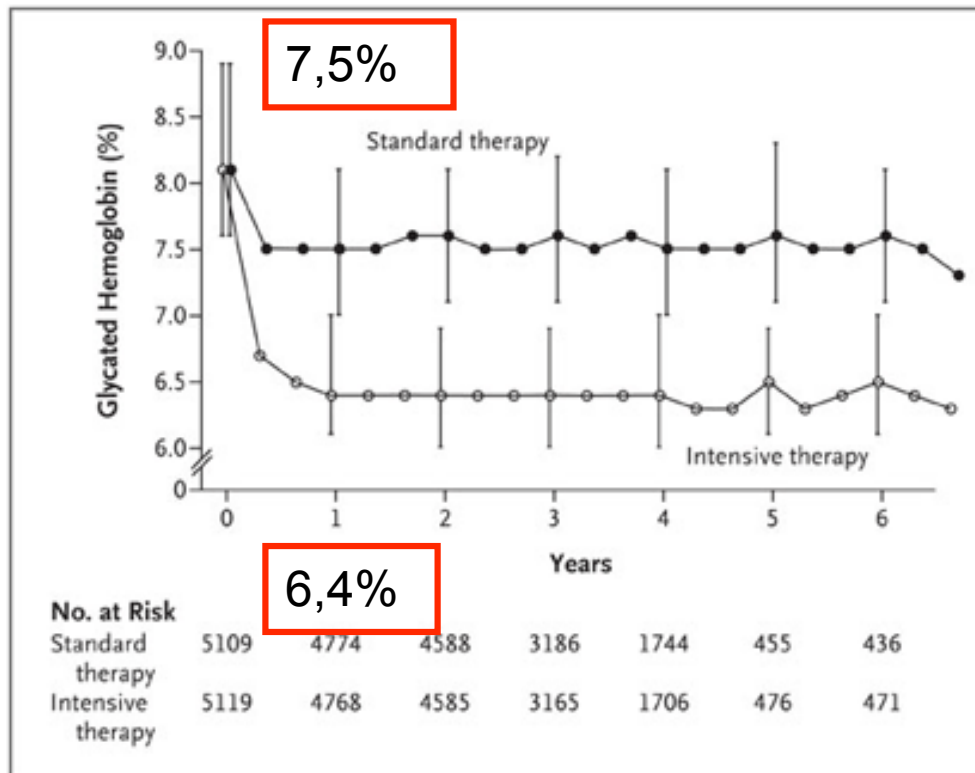
Action to Control Cardiovascular Risk in Dabetes

- Primäre Endpunkte
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - Nicht-tödlicher cerebraler Insult
 - Tod kardiovaskulärer Ursache
- Ziel HbA1
 - Intensiviert behandelte Patienten (<6,0%)
 - Konventionell behandelte Patienten (7-7,9%)

ACCORD:Eingesetzte Medikamente

- Metformin
- Rosiglitazone
- Glimepiride
- Repaglinide
- Acarbose
- Glargine Insulin
- Aspart Insulin
- 70/30, N, R Insulin
- Exenatide
- Sitagliptin

HbA1c-Werte in der ACCORD-Studie

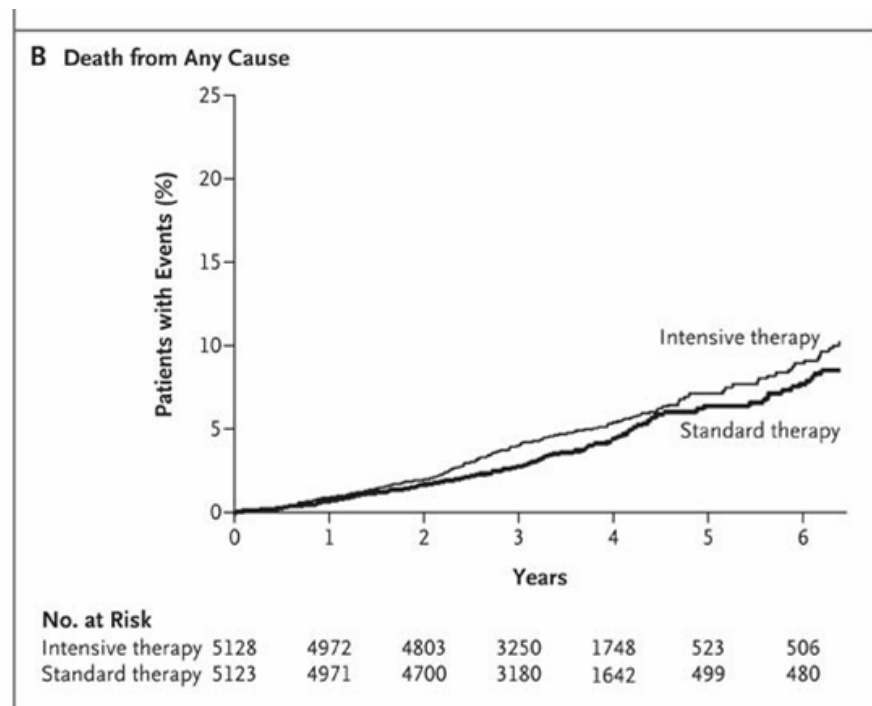


Durchschnittliche
HbA1c-Absenkung
um 1,1%

Mortalität ACCORD-Studie

Abbruch der Studie nach 3,5 Jahren wegen erhöhter Mortalität in der intensiv behandelten Gruppe

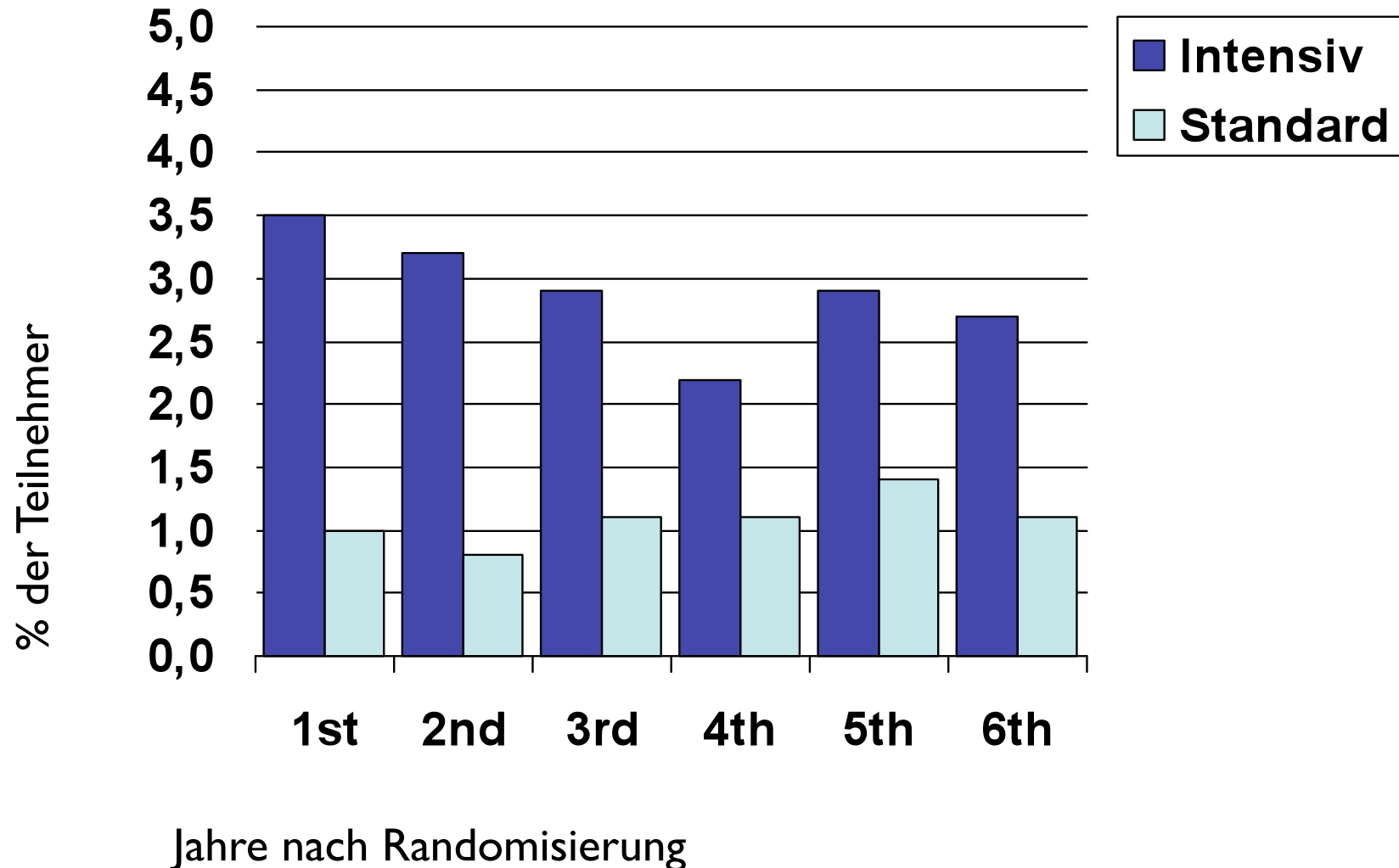
Ereignis	N (%)	N (%)	p
Tod			
-Jede Urs.	257 (5,0)	203 (4,0)	0,04
-cardiovask.	135 (2,6)	94(1,8)	0,02
Infarkt	186 (3,6)	235 (4,6)	0.004
Apoplex	67 (1,3)	61 (1,2)	0,74
Fatale u. nichtfatale Herzinsuff.	152 (3,0)	124 (2,4)	0,17



Anzahl Teilnehmer mit schwerer Hypoglykämie

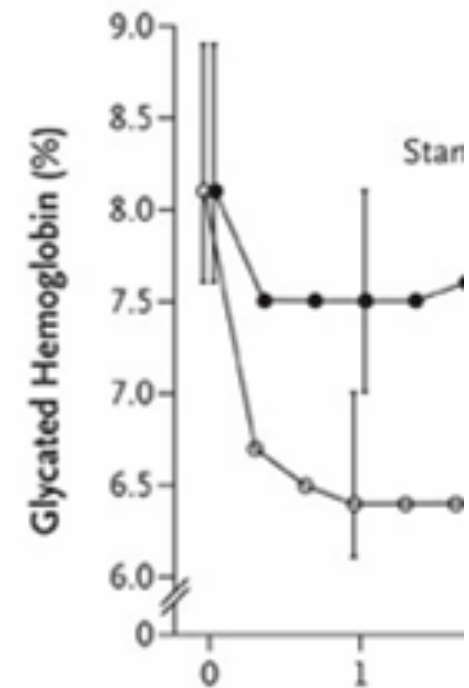
	Intensiv N (%)	Standard N (%)	P
Benötigten Hilfe	830 (16.2)	261 (5.1)	<0.001
Benötigten Medizinische Hilfe	538 (10.5)	179 (3.5)	<0.001

Inzidenz schwerer Hypoglykämie pro Jahr (1.Ereignis)



Mögliche Ursachen der erhöhten Mortalität in der ACCORD-Studie

- Mittlere Gewichtszunahme 3,5 kg vs. 0,4 kg
- 27,8% der Patienten mit Gewichtszunahme > 10kg (vs. 14,5)
- 16,2% der Intensivgruppe hatte schwere Hypoglykämien (3,1-fach mehr als Standard)
- Zu Studienende hatten eine 3,-4- oder 5-fach OAD-Kombination
 - ~70% der nicht mit Insulin Behandelten
 - ~ 60% der mit Insulin Behandelten

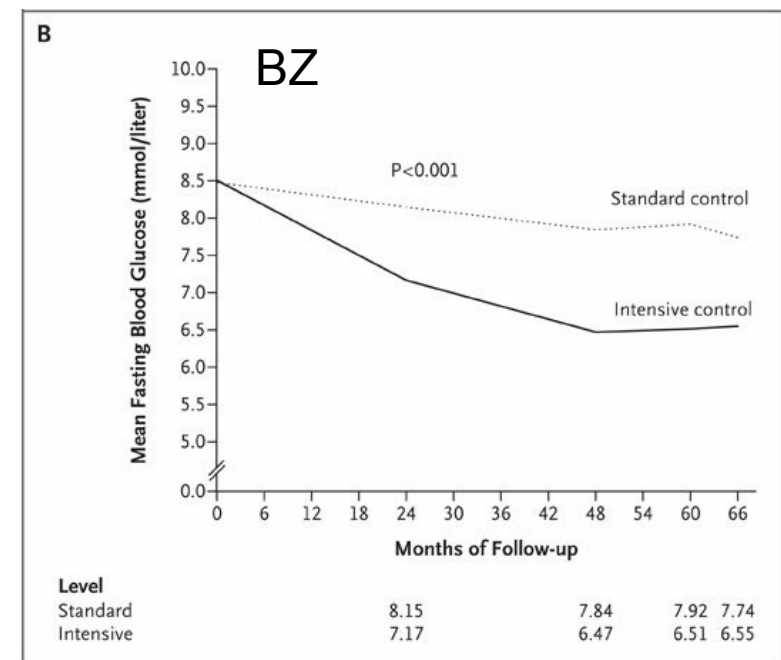
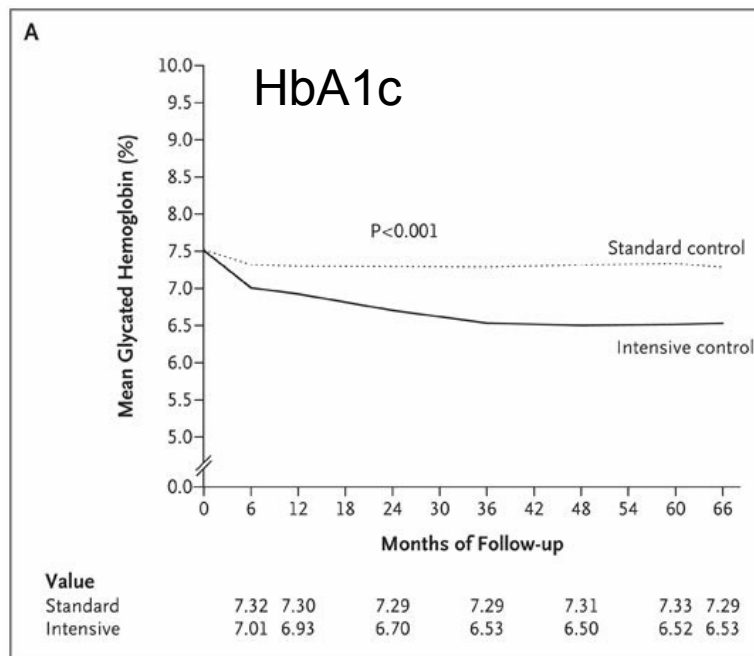


- Die Absenkung der BZ-Werte geschah sehr schnell

ADVANCE

- Größte je durchgeführte Endpunktstudie
- 11.140 Patienten eingeschlossen
- Endpunkte:
 - Makrovaskulär: kardivask. Tod, Infarkt, Apoplex
 - Mikrovaskulär: Nephropathie, Retinopathie
- Durchschnittliche Diabetesdauer 8 Jahre
 - Mittl. Ausgangs- HbA1c 7,2%
- Ziel: HbA1c Standard: 7,0% vs Intensiv 6,4%
- Nachbeobachtung: 5 Jahre

ADVANCE-Studie: HbA1c-Werte



Mittlerer HbA1c bei Abschlußvisite:

konventionelle Gruppe:

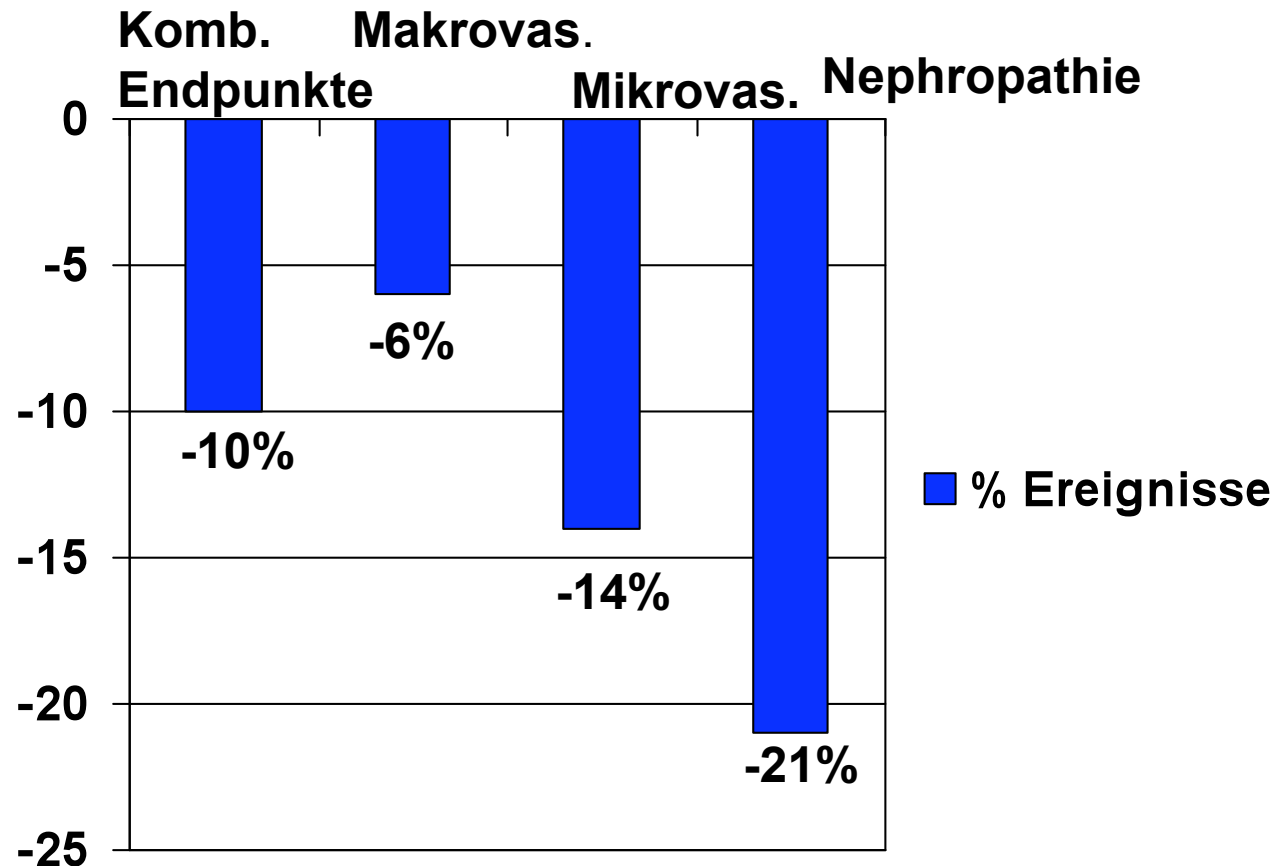
7,3% (Ziel: 7,0%)

Intensivgruppe

6,5 % (Ziel: 6,4%)

ADVANCE: Effekte auf die Endpunkte

Keine signifikante Absenkung der makrovaskulären Endpunkte und die Gesamtsterblichkeit



VADT-Studie

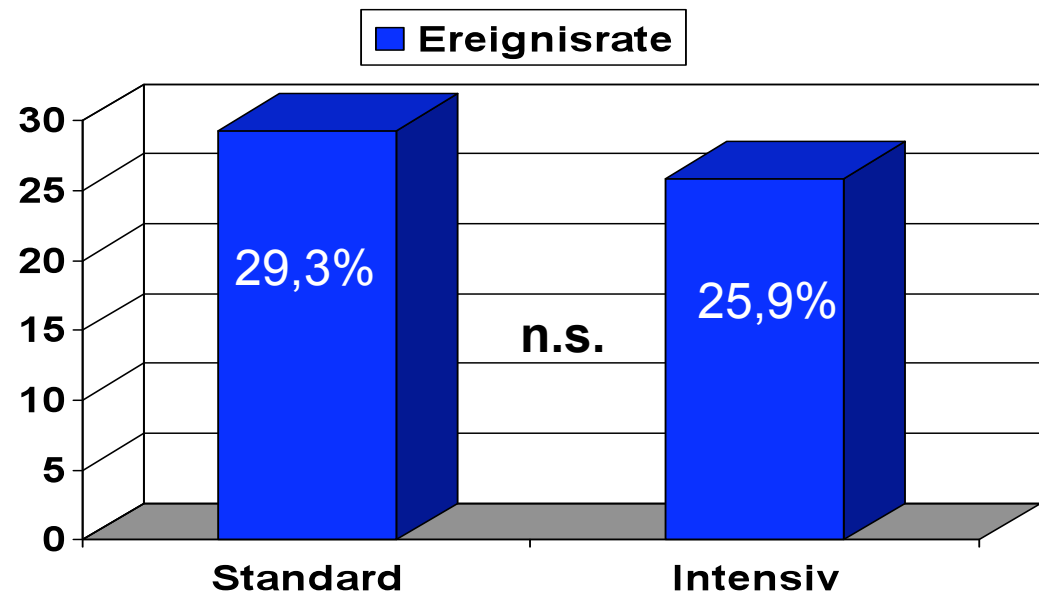
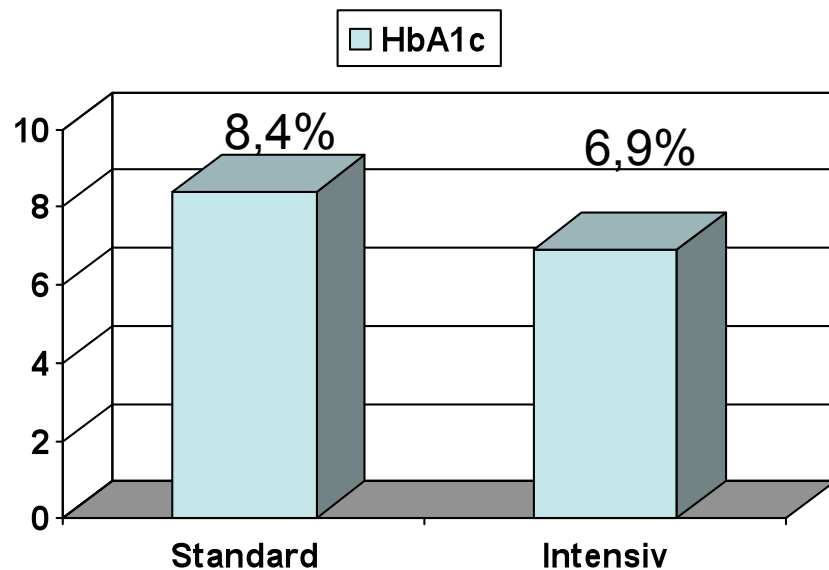
Veterans Affairs Diabetes Trial

- 1791 Patienten (mittl. HbA1c 9,1%)
 - mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder
 - manifester KHK
- Endpunkte
 - Kombination aus makrovaskulären Ereignissen
 - Kardiovaskulärer Tod
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex
 - Kardiovaskuläre Intervention
 - Herzinsuffizienz
 - Amputation

VADT-Studie

Veterans Affairs Diabetes Trial

Mittel. Nachbeobachtung:
6,25 Jahre



70% aller Patienten wurden im Verlauf mit Rosiglitazon behandelt.

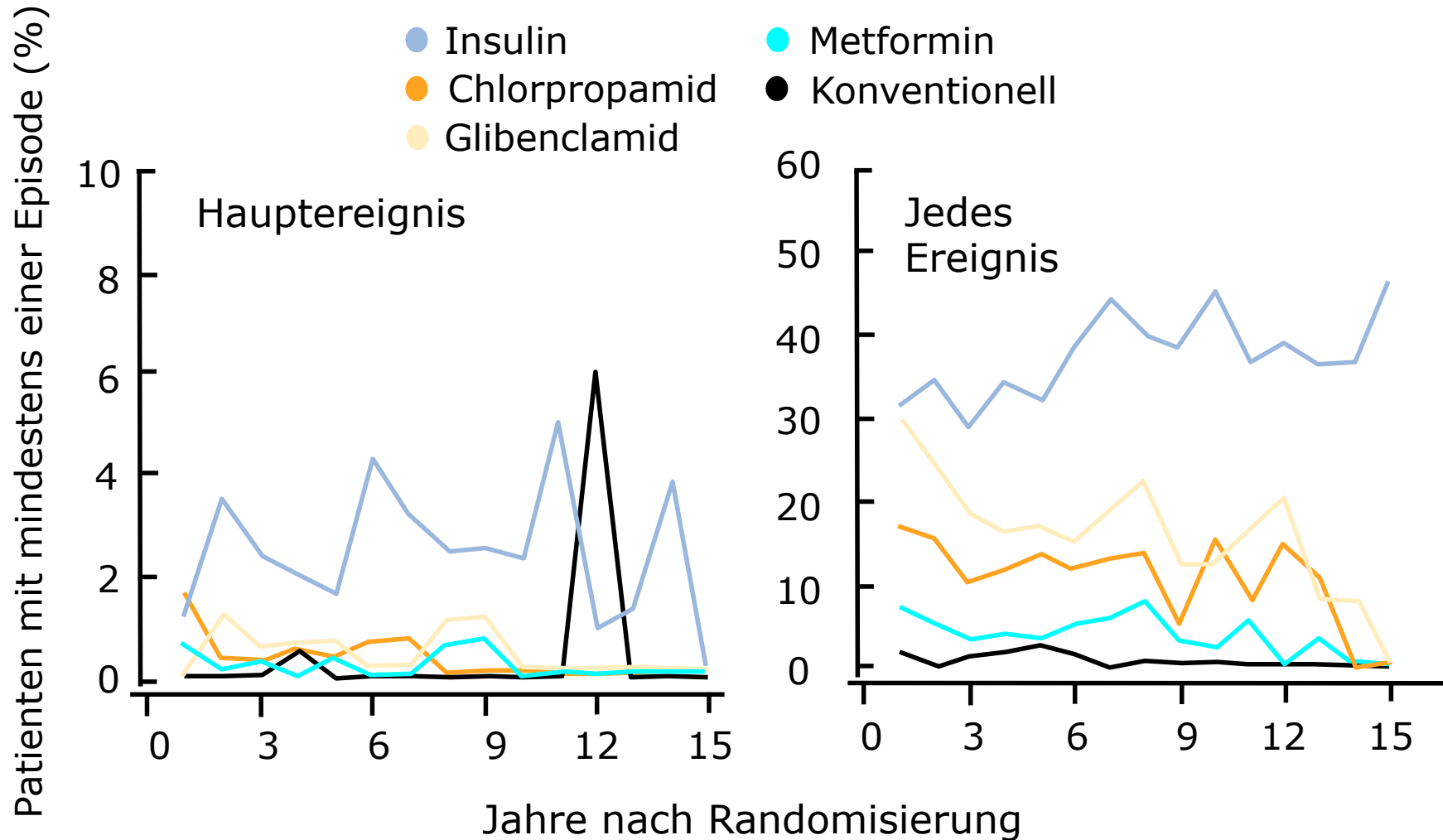
Der stärkste Prädiktor für ein kardiovaskuläres Ereignis war das Auftreten von Hypoglykämien.

UKPDS- 10 Jahre Follow-UP

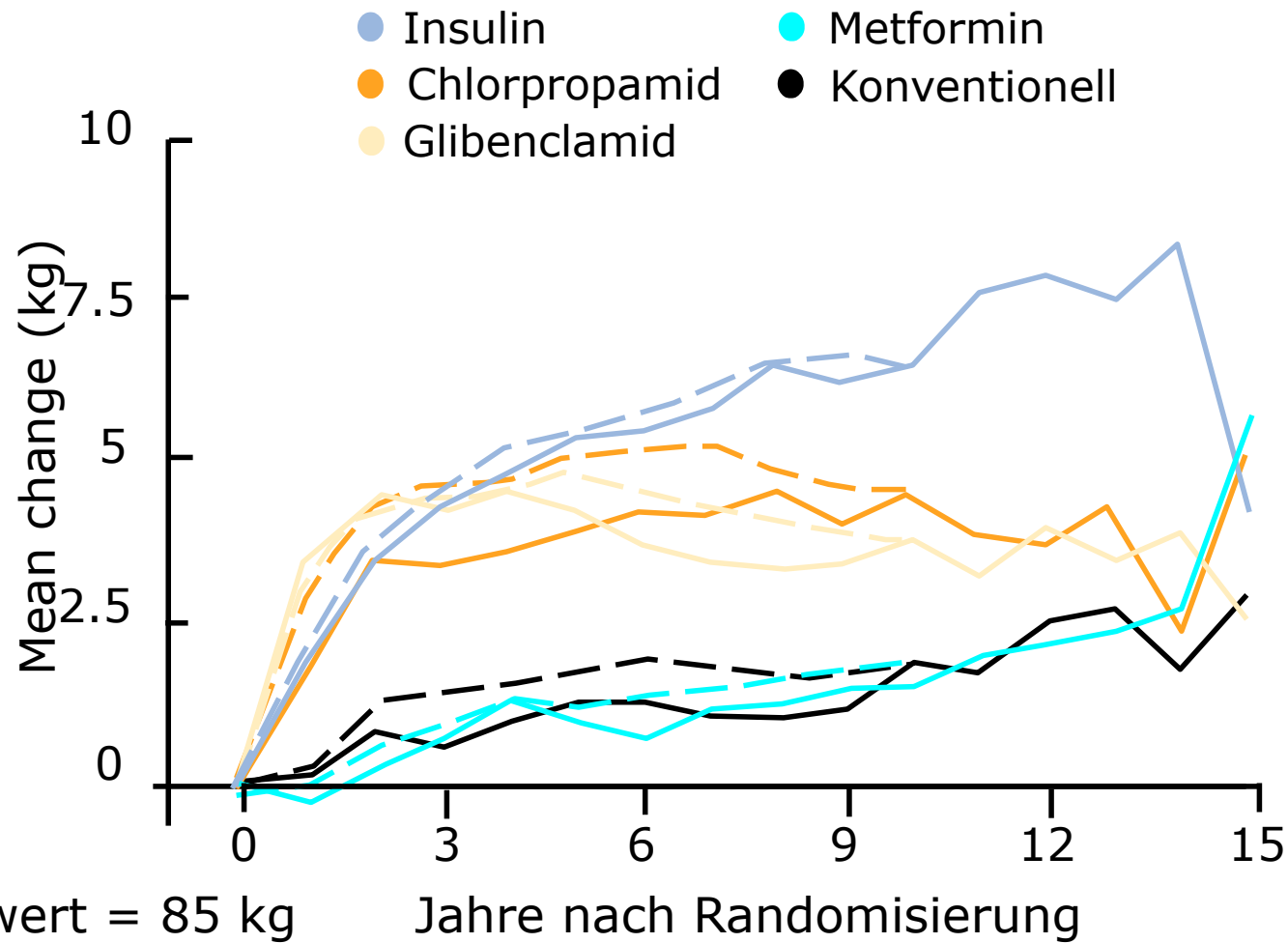
- Bereits 1 Jahr nach Ende der Studie waren die HbA1c-Werte zwischen den Gruppen wieder angeglichen
- Es persistierten jedoch die positiven Effekte in der Intensiv behandelten Gruppe:

Relative Risikoreduktion:	alle	Metformin
– alle Diabetesendpunkte	-9%	-21%
– für mikrovask. Ereignisse:	-24%	
– Für Myokardinfarkt:	-15%	-33%
– Tod jeder Ursache:	-13%	-27%

UKPDS 34: Metformin geht mit weniger Hypoglykämien einher als Insulin oder Sulfonylharnstoffe



UKPDS 34: Metformin führt zu geringerer Gewichtszunahme



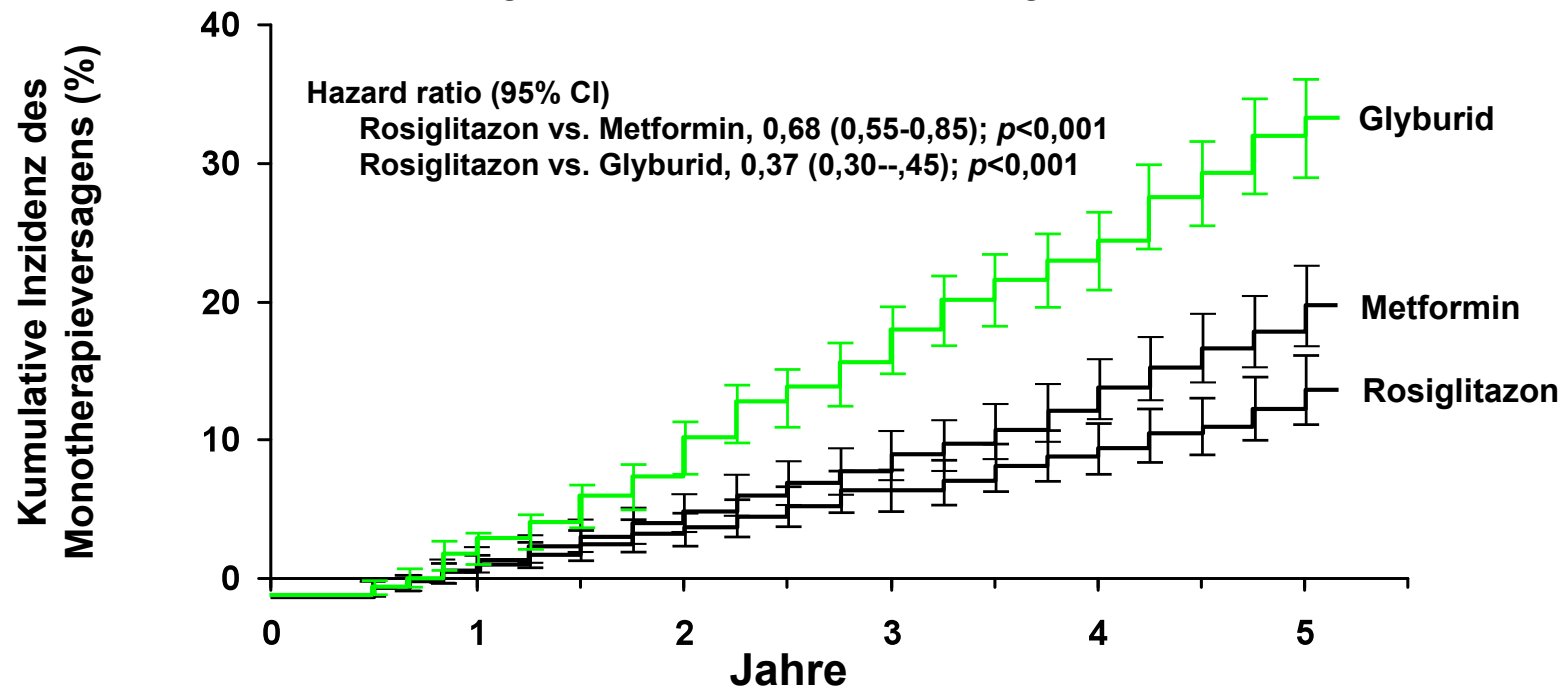
Gestrichelt: 10 Jahresverlauf

Adapted from: Lancet 1998;352:854-65

Durchgezogene Linie: alle Patienten

ADOPT-Studie: Zunehmendes Monotherapieversagen im Verlauf der Zeit

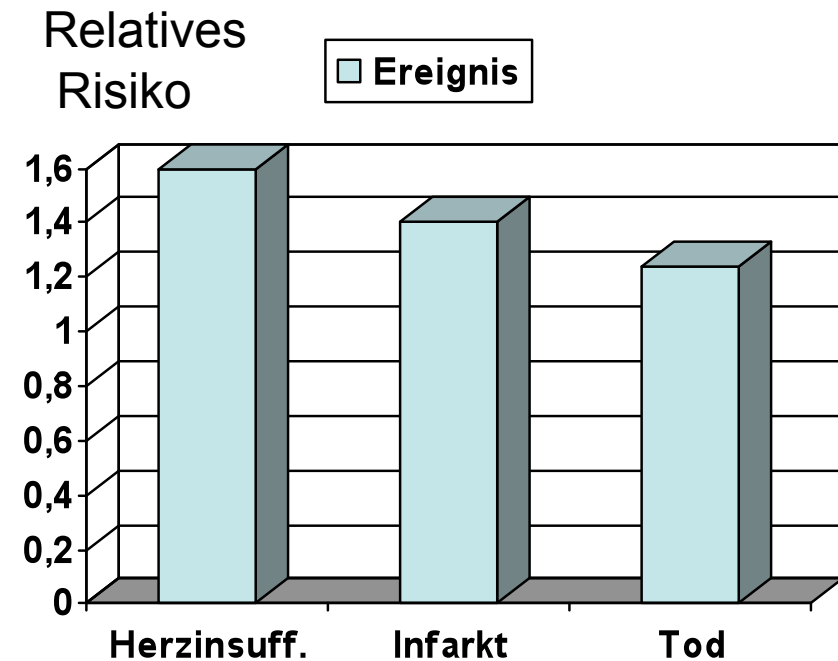
Kaplan-Meier-Schätzwerte der kumulativen Inzidenz des Monotherapieversagens (Nüchtern-BZ > 180 mg/dl) nach 5 Jahren



Risiko unter Glitazontherapie bei älteren Diabetikern erhöht

- Retrospektive Fall-Kontroll-Studie
- Patienten > 66 Jahre
- 1 457 408 Personen in Kanada
- Primärer Endpunkt: Aufnahme wg. Herzinsuffizienz

Monotherapie mit
Glitazonen



Indikation zur Insulintherapie

- **Nicht-Erreichen der metabolischen Therapieziele mit oralen Antidiabetika**
- **perioperativ**
- **akute Stoffwechsellentgleisung**
- **Ketonurie (außer Hungerketonurie)**
- **Akuter Myokardinfarkt bei Diabetes mellitus**
- **Gestationsdiabetes, wenn diätetisch nicht ausreichend behandelbar“**

Basistherapie: Ernährung, Gewichtsreduktion, Schulung,
Bewegung

Zielwert: HbA1c \leq 6,5%, Intervention ab \geq 7,0%



HbA1c $>$ 7,0% nach 3 Monaten



Bei Übergewicht

Monotherapie mit

Metformin, wenn

Kontraindikationen:

Sulfonylharnstoffe



Bei Normalgewicht

Monotherapie mit

Glibenclamid



Optionen:

Alphaglukosidase

-hemmer, Insulin

HbA1c > 7,0% nach 3 Monaten

Zweites orales Antidiabetikum

Bei
Metformintherapie

- Acarbose
- Glinide
- Glitazone oder
- Sulfonylharnstoffe

Bei
Sulfonylharnstofftherapie

- Glitazone oder
- Acarbose
- Metformin

Weitere Optionen

Bedtime-Insulin
plus Metformin

Präprandial
kurzwirksames
Insulin, abends
Metformin

Konvent/int.
Konvent.

Praxisleitlinien der Deutschen
Diabetesgesellschaft 2008



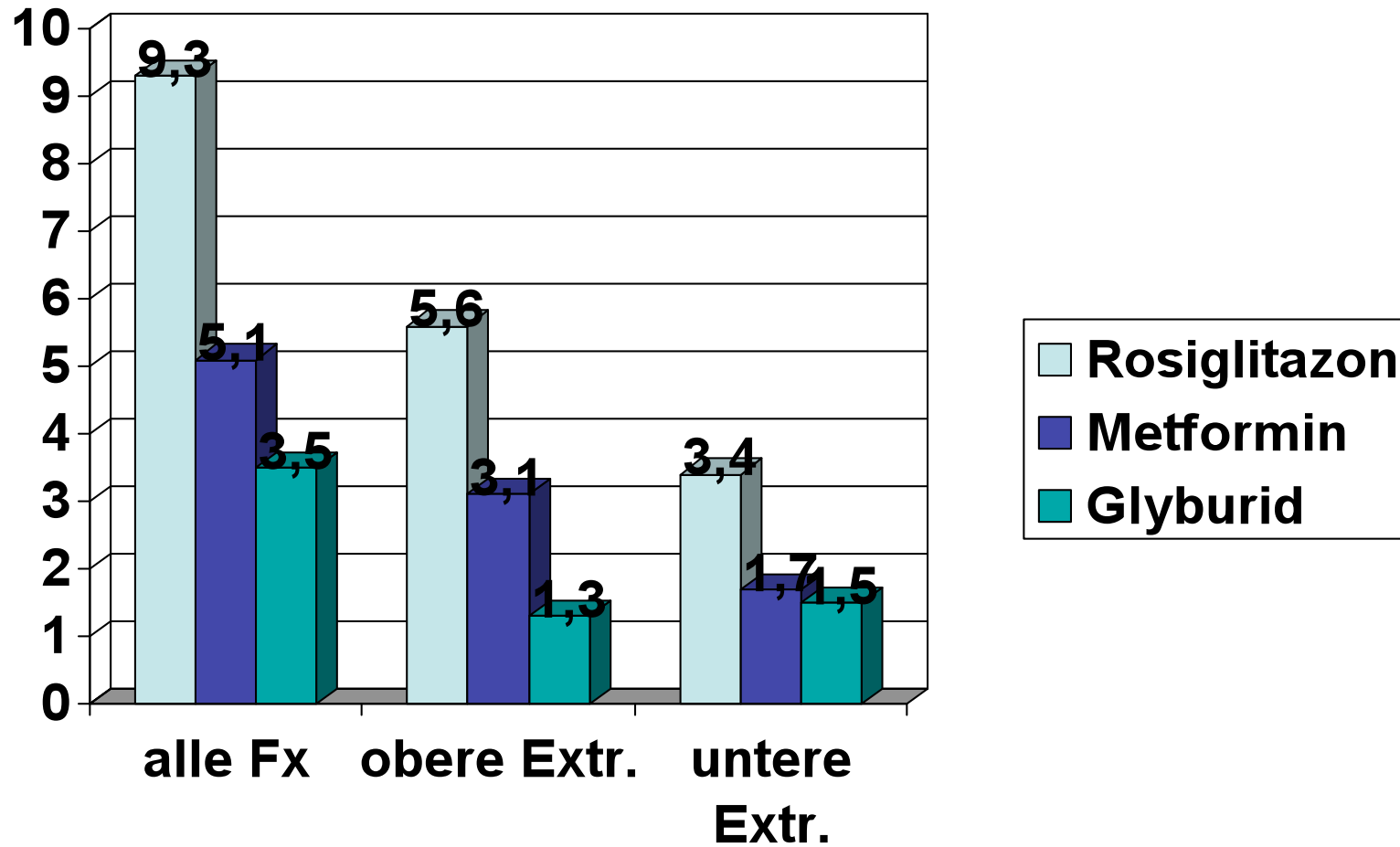
HbA1c > 7,0% nach 3 Monaten



Zusätzlich Bedtime-Verzögerungsinsulin
Insulintherapie CT/ICT/Insulinpumpe



Frakturrate in ADOPT und DREAM-Studie



GLukagon-like-Peptid 1 Analoga

- Exenatide (Byetta[®])

Dipeptidylpeptidase-IV-Hemmer

- Sitagliptin (Januvia[®])
- Vildagliptin (Galvus[®])

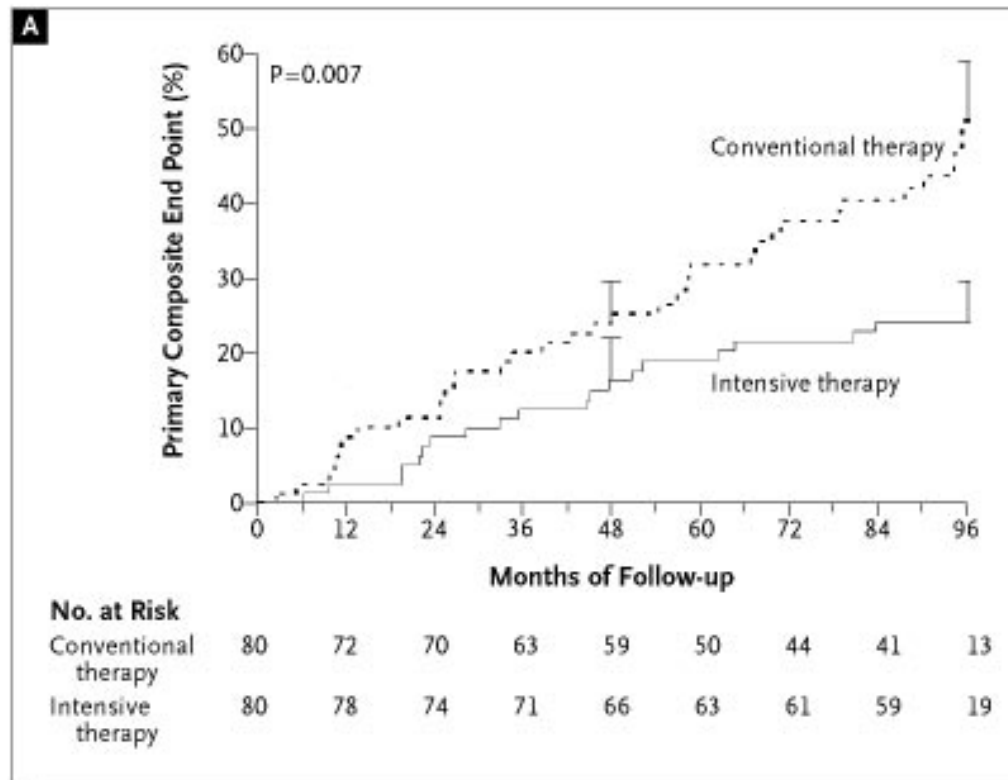
führen zu einem langsameren Abbau des
Glukagon-like-Peptids



Risikofaktoren für koronare Hererkrankung bei Typ-2- Diabetes:UKPDS23

• Variable	p-Wert
• LDL-Cholesterin	p<0,001
• HDL-Cholesterin	p<0,001
• Hämoglobin A1c	0,002
• Systolischer Blutdruck	0,0055
• Rauchen 0,056	

Steno-Studie: Risikoreduktion einer multimodalen Diabetes-Therapie



Daten der Steno-2 Studie

N Engl J Med. 2003;348:383-393

- **Steno-Studie:**

- 160 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie randomisiert auf intensive (Blutzuckerkontrolle, Blutdruck und Lipidsenkung, ACE-Hemmer / AT1R-Blocker, Aspirin, Vitamine) oder konventionelle Therapie

- Follow-up: 7,8 Jahre

- **Ergebnis:**

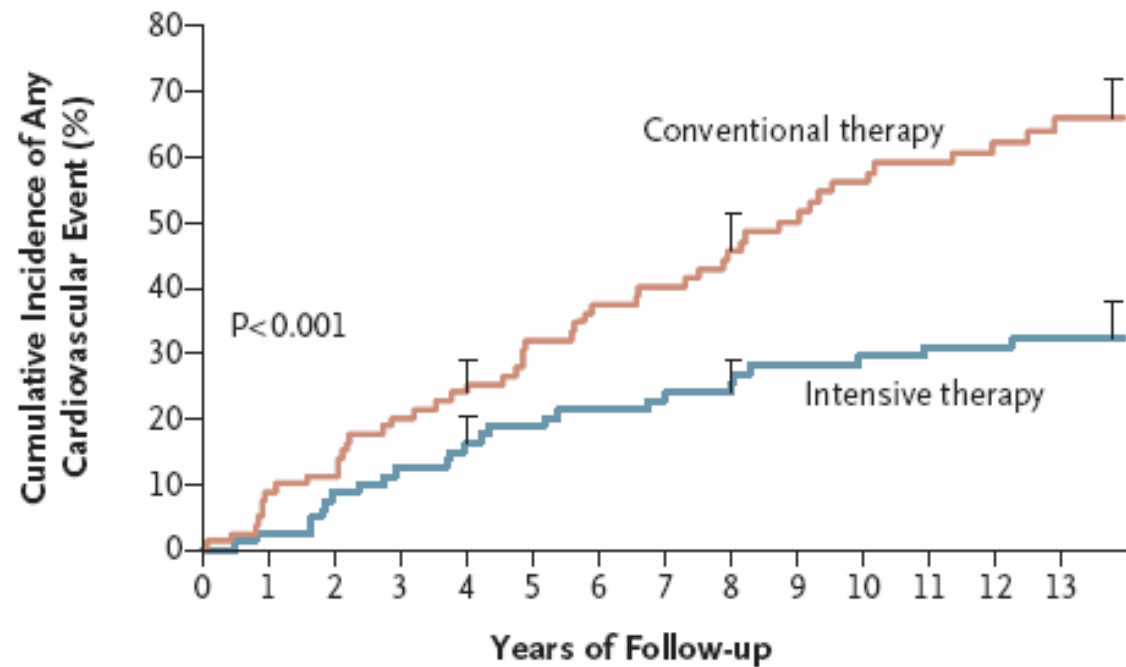
- Signifikante 53 %ige Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation und Amputation

- **Follow-Up Studie:** Nachverfolgung von 130 Patienten über weitere 5,5 Jahre

- Intensive Therapie wurde gestoppt, doch alle Patienten in beiden Gruppen sowie die behandelnden Ärzte wurden über die günstigen Effekte informiert

- **Primärer Endpunkt:** Mortalität im gesamten Follow-Up von 13,3 Jahren

N Engl J Med. 2008;358:580-591



No. at Risk

Intensive therapy	80	72	65	61	56	50	47	31
Conventional therapy	80	70	60	46	38	29	25	14

Anzahl Teilnehmer mit einer oder mehr schweren Hypoglykämien (ACCORD)

Medizinische Hilfe notwendig (n and %)

	Intensiv Gruppe		Standard Gruppe	
Hypos **	<u>n</u>	%	<u>n</u>	%
1	400	7.8	130	2.5
2	82	1.6	34	0.7
3 to 5	43	0.8	10	0.2
>5	6	0.1	0	0

**Kumulative Anzahl

Während der Studie eingesetzte Medikamente

	Intensiv (N = 5128)	Standard (N = 5123)
Insulin (%)*	77	55
Bolus Insulin (%)	55	35
Metformin (%)	95	87
Sekretagoga (%)	87	74
Thiozolidindione%	92	58
Rosiglitazon (%)	91	58
Acarbose (%)	23	5
Exenatide/Sitagliptin(%)	18	5
Exenatide (%)	12	4

* % of Participants ACCORD

ACCORD-Studie: Verglichen mit der Standard hatte die Intensivstrategie:

Ein niedrigeres HbA1c

Ziele (erreichter Median) <6% (6,4%) vs 7-7,9% (7,5%)

Mehr Medikamente

Multiple orale Medikamente 70% vs 45% mit 3-5 OAD

Mehr Insulin 77% vs 55% auf Insulin

Mehr Kombis OAD und Insulin 62% vs 18% auf 3-5 OAD plus Insulin

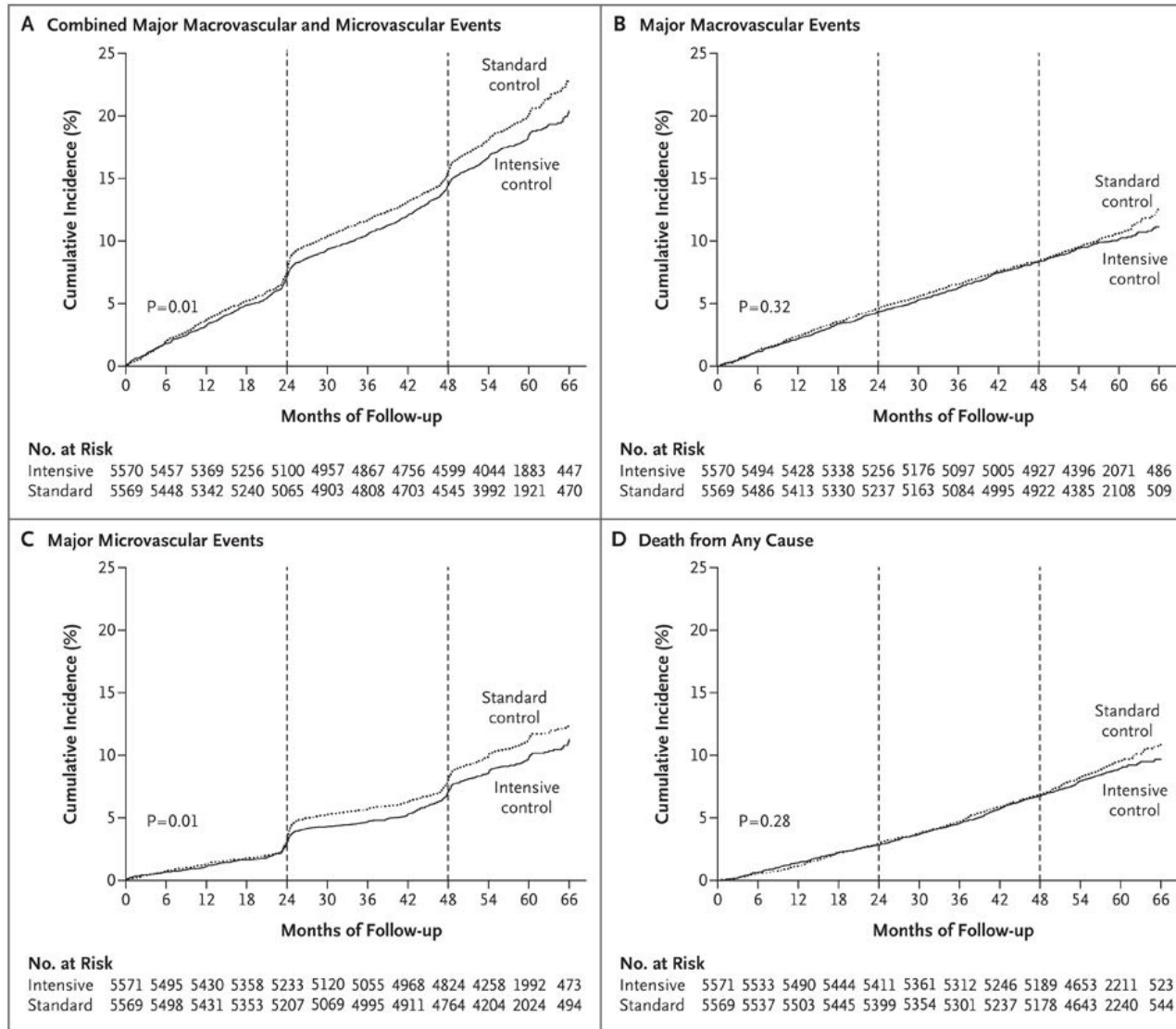
Mehr Therapiefolgen

Schwere Hypoglykämie 10,5% vs 3,5% (med. Hilfe notwendig)

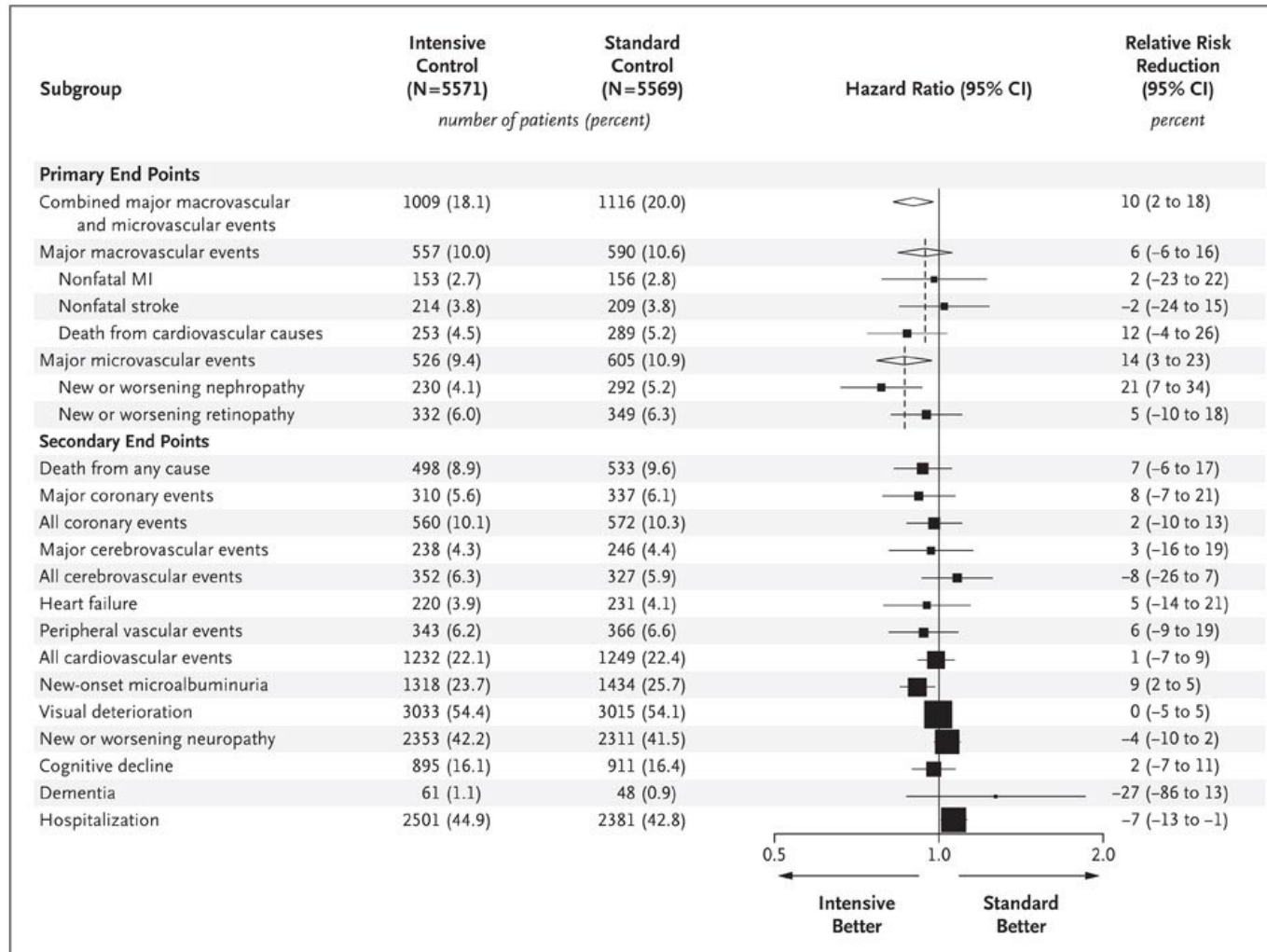
Gewichtszunahme 28% vs 14% > 10kg Gewichtszunahme

Mehr schwere Ereignisse 2,2, vs 1,6% (nicht Hypo-Ereignisse)

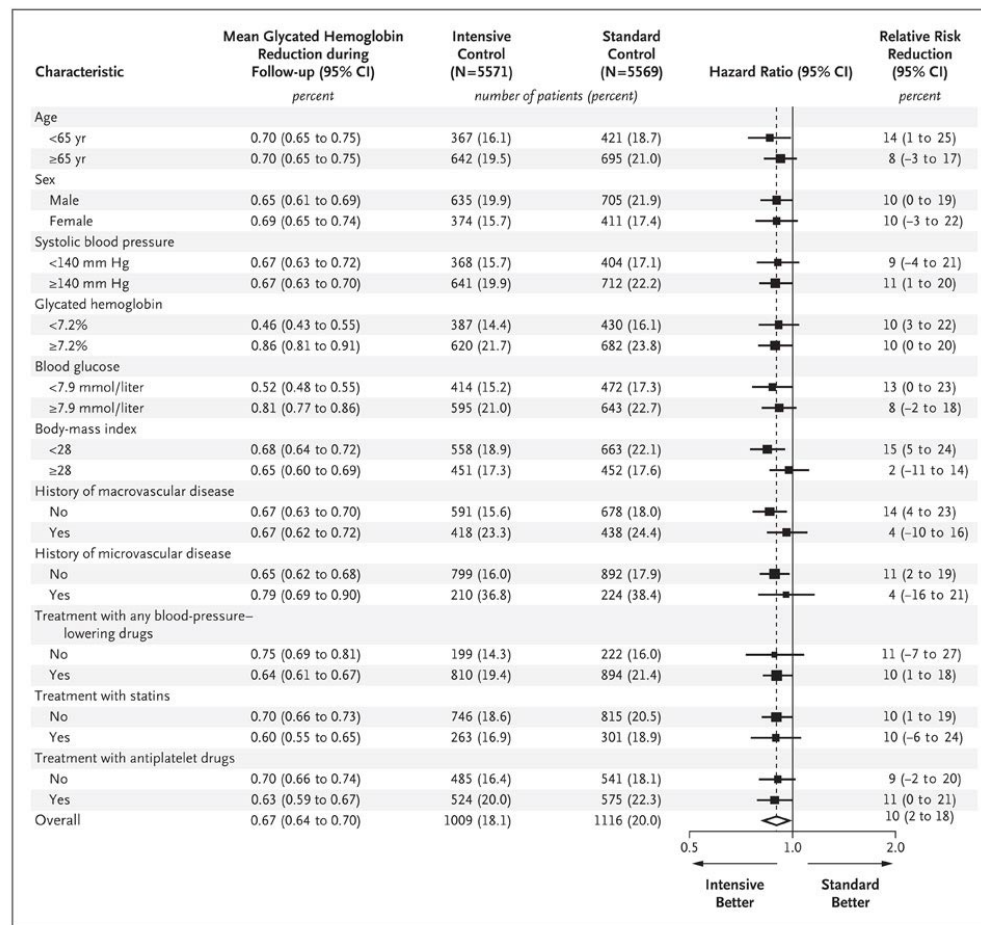
ADVANCE-Studie: Cumulative



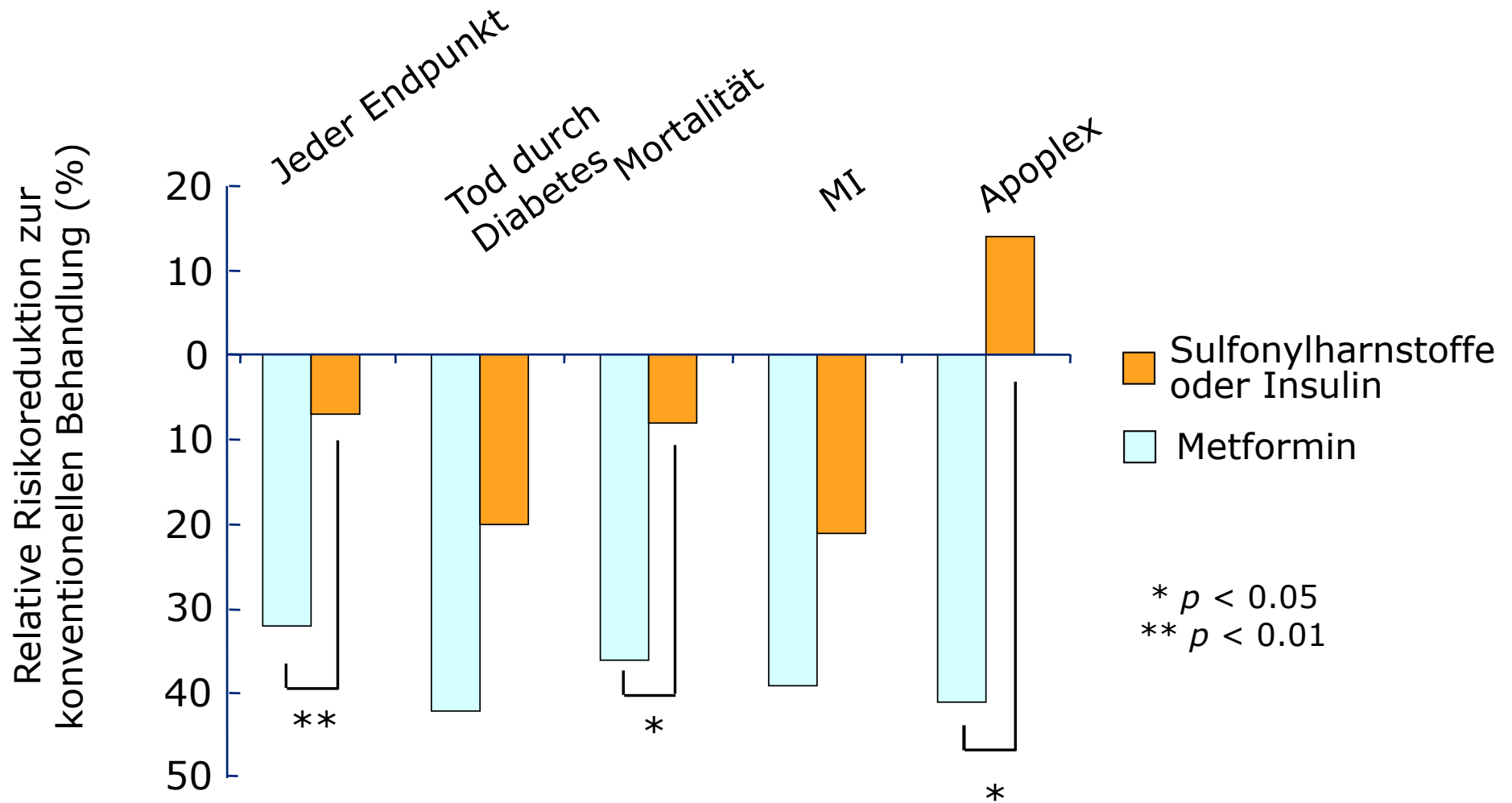
ADVANCE-Studie:



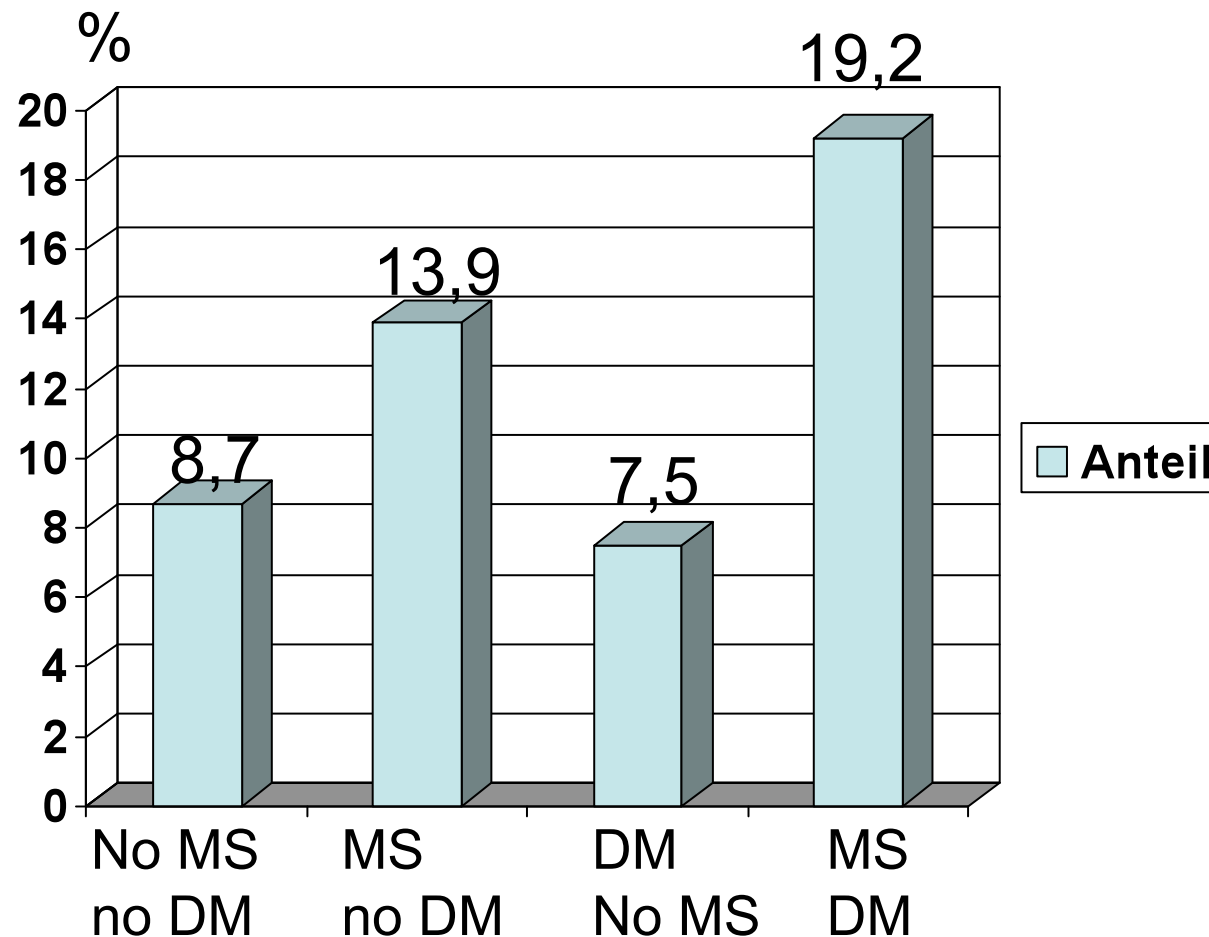
Subgruppenanalyse



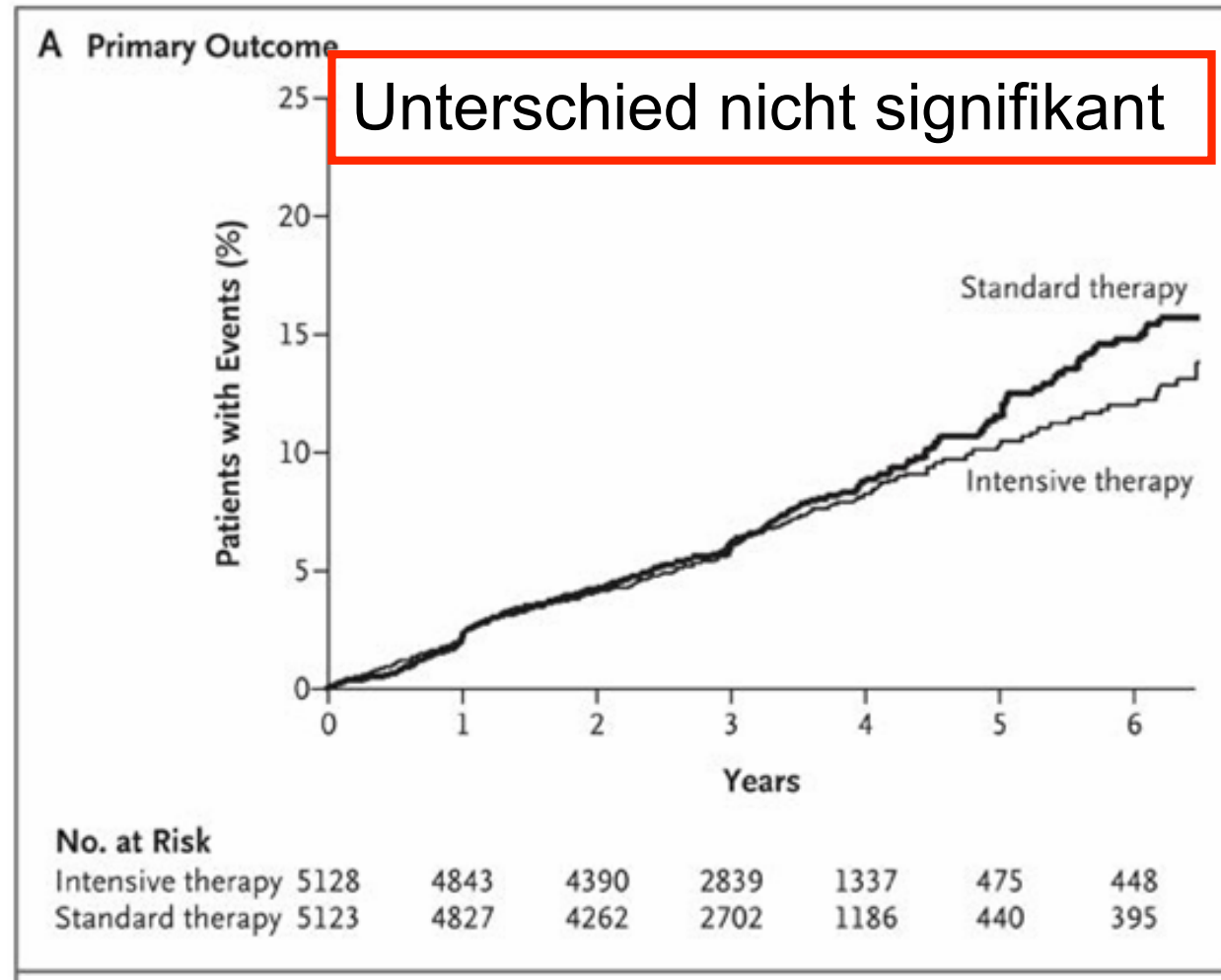
UKPDS 34: Relative Risikoreduktion unter Metformin oder Sulfonylharnstoffe/Insulin



KHK Prävalenz der US-Bevölkerung in Abhängigkeit von Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom






Kumulierte Ereignisrate ACCORD-Studie





Mittl. Follow-up: 3,5 Jahre

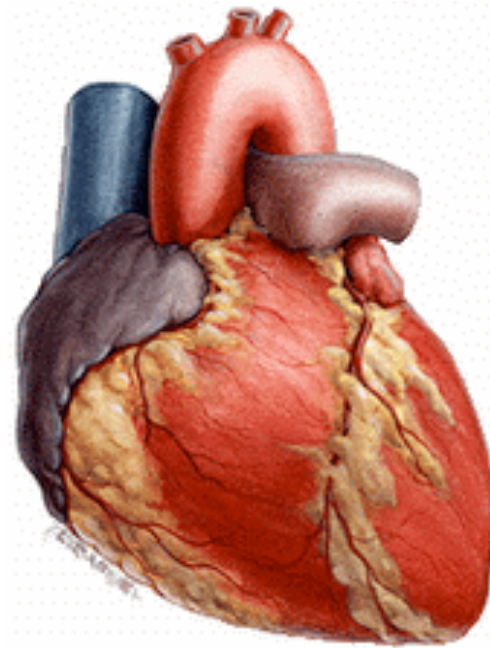
ADVANCE

- Intensive Blutzuckerkontrolle resultierte in:
-  10% Reduktion der kombinierten primären Endpunkte
-  14% Reduktion bei mikrovaskulären Ereignissen
-  21% Reduktion von Nephropathie

aber

-  Keine signifikanten Effekte auf makrovaskuläre Ereignisse
-  Keine signifikanten Effekte auf die Gesamtsterblichkeit

Das Risiko für einen Herzinfarkt ist bei Diabetikern genauso hoch wie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die bereits einen Herzinfarkt hatten!



Prävalenz eines pathol. oGTT und eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus bei Herzinfarkt

