



Kantonsspital Aarau



Medizinische Universitätsklinik

Abt. Endokrinologie, Diabetologie Metabolismus

Diabetes Mellitus Typ 2 & Metabolisches Syndrom

UPDATE 2018

**Prof. Dr. med. Beat Müller
8. November 2018**

Pathogenese ?

- Nicht nur BZ! Lipide, BD, Gewicht . . . Familie? Dm 1 vs 2 ?
- «Sekundärversagen» ... Insulintherapie nie falsch

Diagnostik ?

- CGMS: Compliance ?! zB Freestyle – einfach & praktisch !
- Schlaf – «OSAS» ? → ggf. Pulsoxymetrie
- Inspektion der Füße ! . . . «learn from terrorism» !

Therapie ?

- Metformin (wieder) etwas liberaler (>30ml/’) . . . & Vit B12?
- SGLT-2: eindruckliche Endpunktdaten ! . . . NI ?
- GLP-1: einfach anzuwendende Kombination mit Insulin
- «Polymorbidität» → Polypharmazie → Polypill ?

«Closed Loop» in Dm 2 ??

- »state of the art« beim Dm Typ 1
- bessere Einstellung beim hospitalisierten Pat mit Dm2

Nicht nur Blutzucker erhöht!

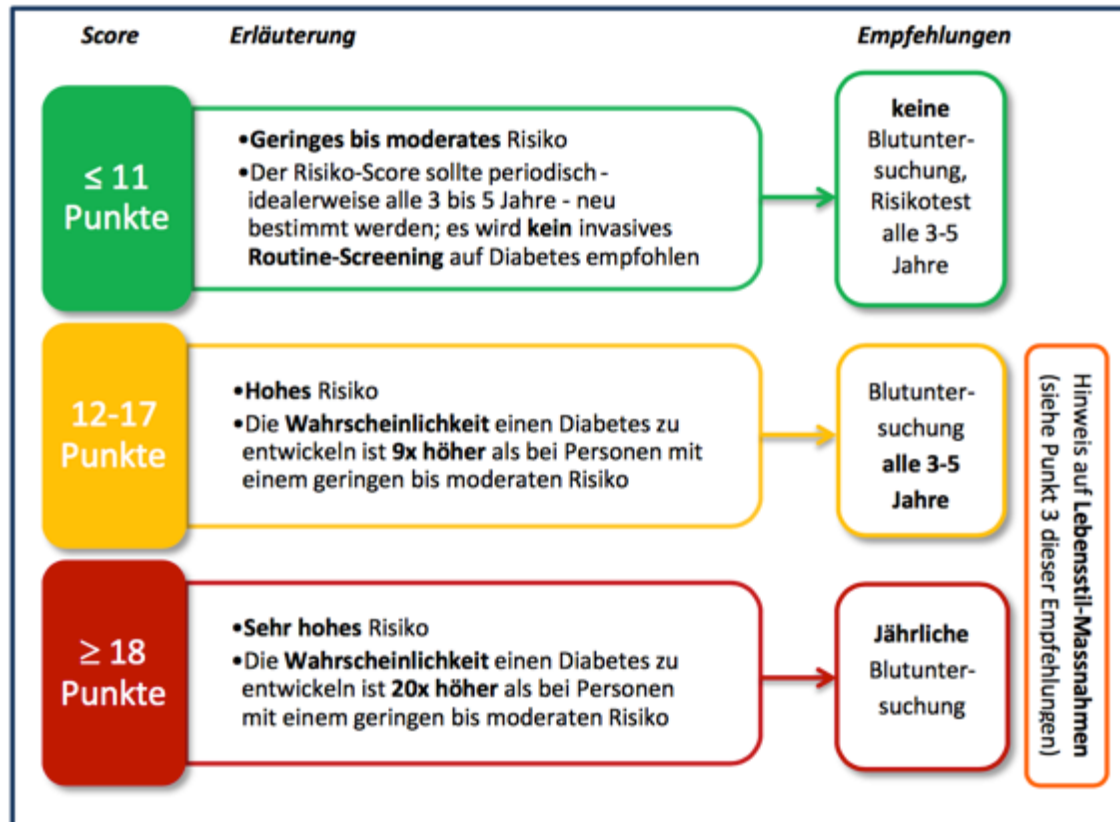


SGED - Screening

FINDRISC Fragebogen

Zählen Sie zu folgenden Angaben Ihres Patienten/ Ihrer Patientin die Punkte zusammen und ermitteln Sie seinen/ihren Risiko-Score. Die Empfehlungen richten sich nach den jeweiligen Risiko-Kategorien (s. Abbildung 2).

1. **Alter**
 - ☐ bis 44 Jahre (0 Punkte)
 - ☐ 45 bis 54 Jahre (2 Punkte)
 - ☐ 55 bis 64 Jahre (3 Punkte)
 - ☐ 65 Jahre und mehr (4 Punkte)
2. **Body Mass Index (BMI)¹**
 - ☐ 18.5 bis 25 kg/m² (Normalgewicht) (0 Punkte)
 - ☐ 25.0 bis 29.9 kg/m² (Übergewicht) (1 Punkt)
 - ☐ über 30.0 kg/m² (Adipositas) (3 Punkte)
3. **Taillenumfang** (unterhalb des Rippenbogens i.d.R. auf Höhe des Bauchnabels)
MÄNNER
 - ☐ unter 94 cm (0 Punkte)
 - ☐ 94 bis 102 cm (3 Punkte)
 - ☐ über 102 cm (4 Punkte)**FRAUEN**
 - ☐ unter 80 cm (0 Punkte)
 - ☐ 80 bis 88 cm (3 Punkte)
 - ☐ über 88 cm (4 Punkte)
4. **Täglich mindestens 30 Minuten körperliche Aktivität, so dass er/sie ausseins Schwitzen kommt** (bei der Arbeit, im Alltag, in der Freizeit)
 - ☐ ja (0 Punkte)
 - ☐ nein (2 Punkte)
5. **Häufigkeit des Früchte- und Gemüse-Verzehrs**
 - ☐ täglich (0 Punkte)
 - ☐ nicht täglich (1 Punkt)
6. **Regelmässige Medikamenteneinnahme gegen Bluthochdruck** (aktuell oder früher)
 - ☐ ja (2 Punkte)
 - ☐ nein (0 Punkte)
7. **Hohe Blutzuckerwerte in der Vergangenheit** (z.B. bei Gesundheitschecks, während Akuterkrankungen)
 - ☐ ja (5 Punkte)
 - ☐ nein (0 Punkte)
8. **Erstgradige Blutsverwandte mit einer Diabetes-Diagnose**
 - ☐ ja (2 Punkte)
 - ☐ nein (0 Punkte)



Das „Metabolische Syndrom“

Diabetes mellitus Typ 2

P-Glc nü $>6.1\text{mmol/l}$ (IFG), 2x
 $>7.0\text{mmol/l}$ (Dm)

R-Glc od 2h n 75g KH oGTT: >7.8 (IGT)
 >11 (Dm)

Familienerbe



Adipositas

Taillenumfang
 $M \geq 102$; $F \geq 88\text{cm}$
($\text{BMI} > 30\text{mg/kg}^2$
WHR $M > 0.9$; $F > 0.85$)

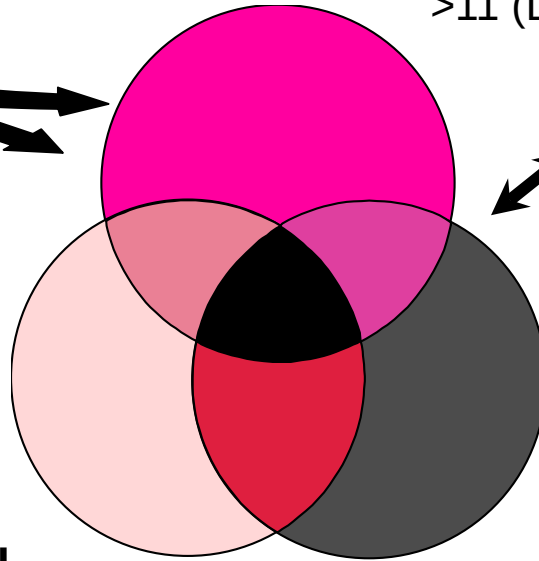


Insulin- Resistenz
(PCO, "HAIR-AN"-Sy)



Dyslipidämie

Triglyzeride $>1.7\text{mmol/l}$
HDL-C $M < 1.0\text{mmol/l}$
 $F < 1.3\text{mmol/l}$



Hypertonie

BD $\geq 130/85\text{mmHg}$
($>160/90$)

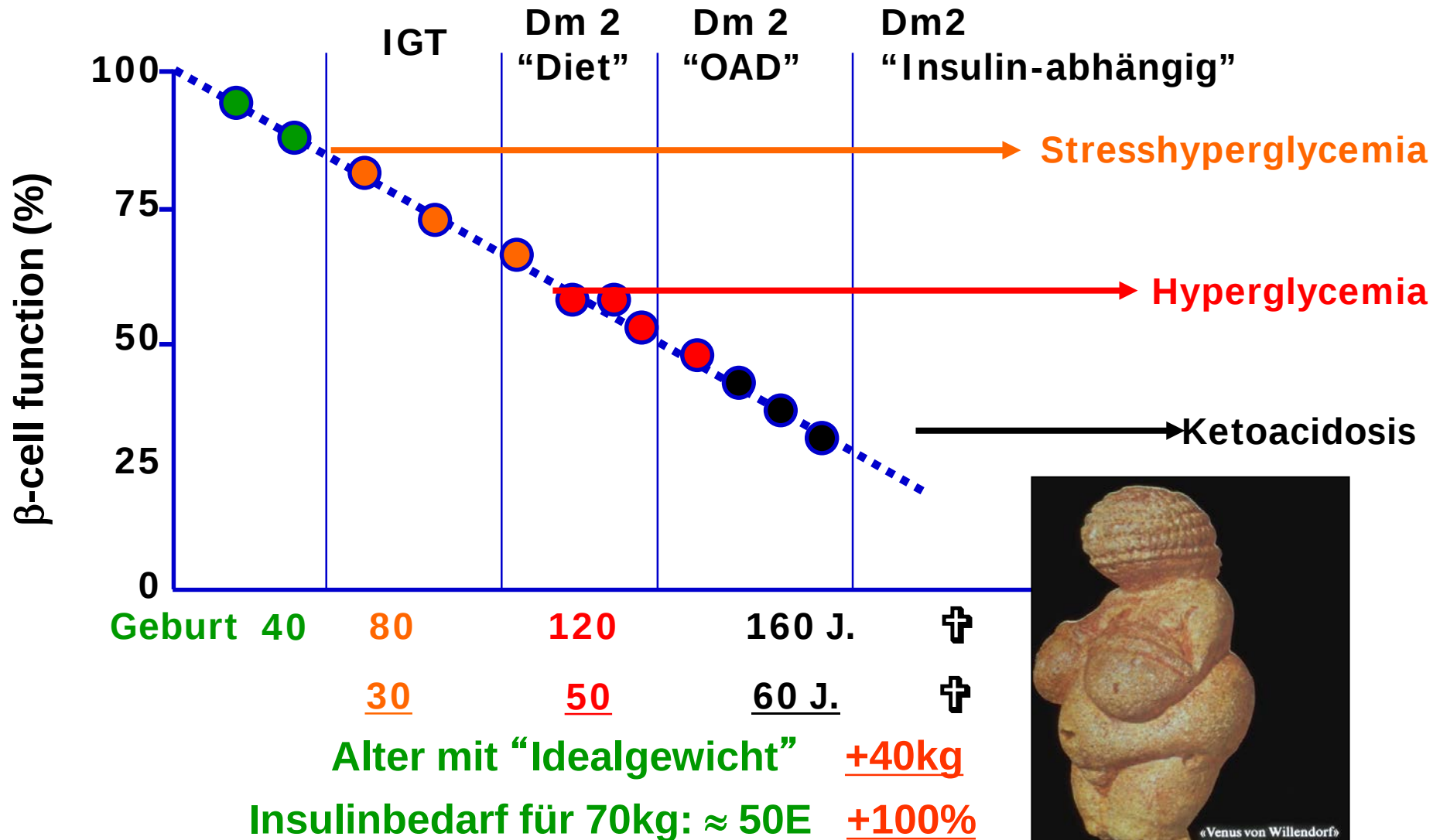


Sekundärkomplikationen

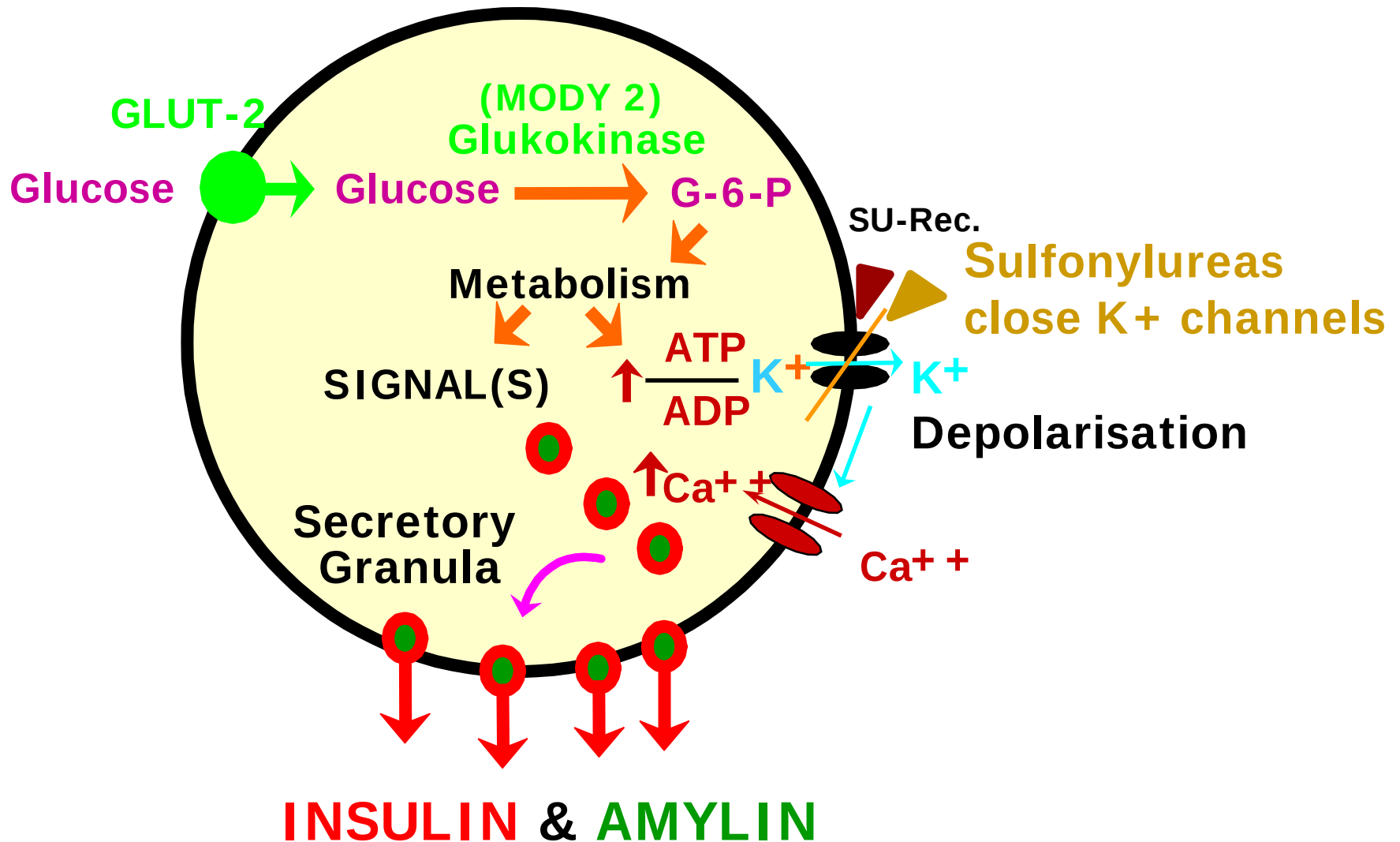
Alb/Krea i.U. $>2.7\text{mg/mmol}$

Progressiver Verlust der β -Zell Funktion

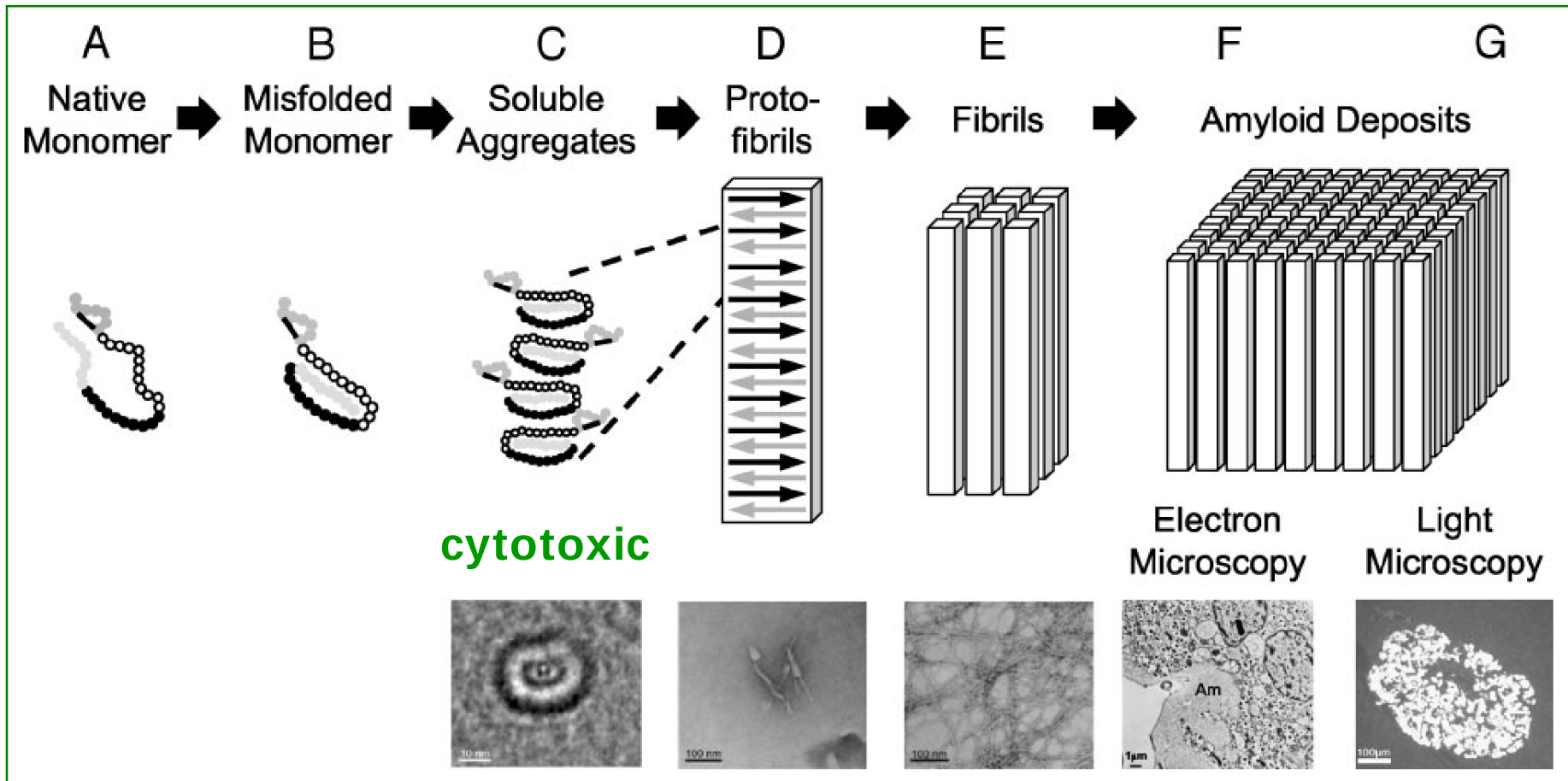
Im Verlauf des Typ 2 Diabetikers
und leider auch bei jedem "Gesunden"...



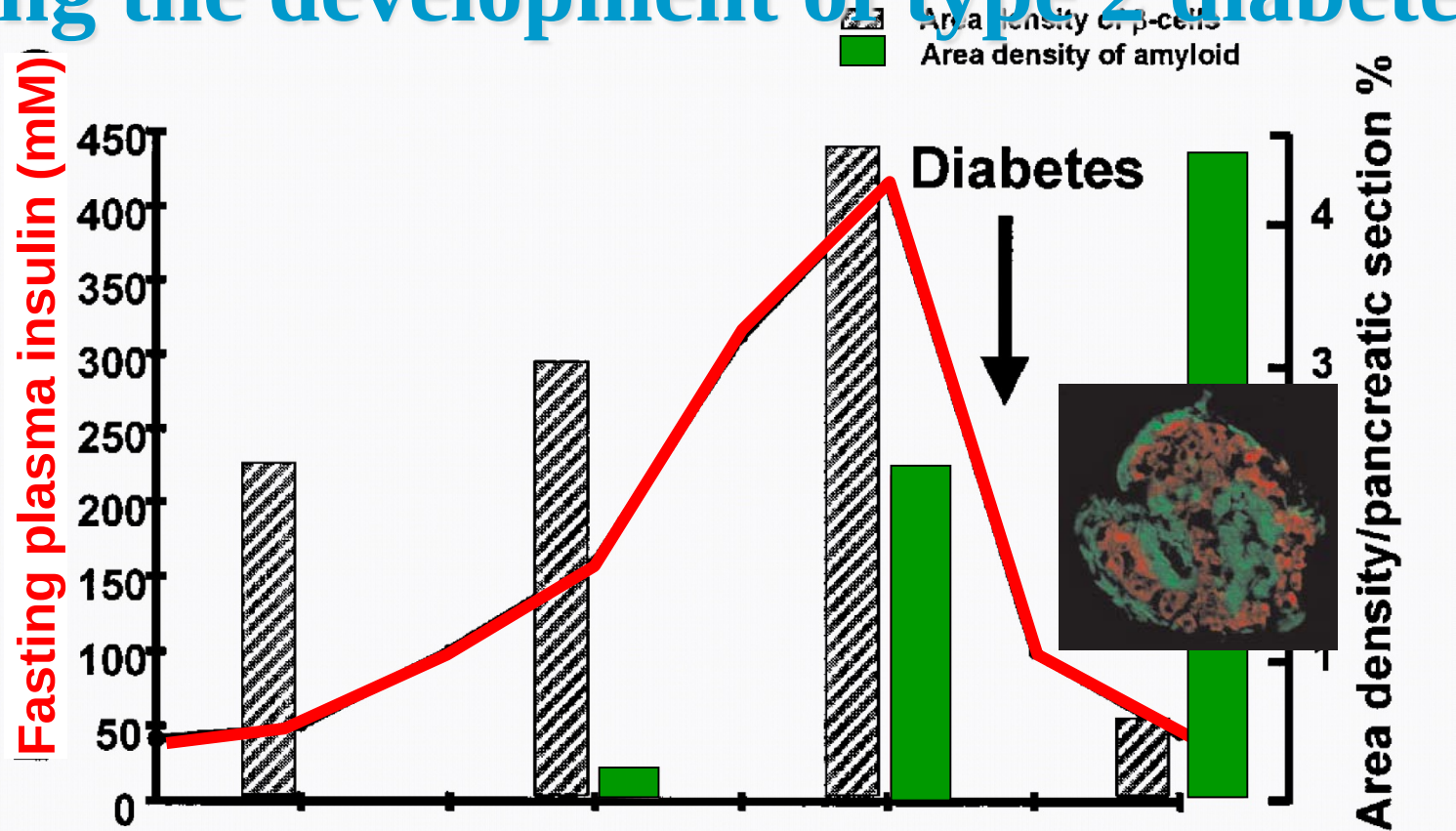
Glucose-induced insulin & amylin secretion in pancreatic β -cells



From Islet Amyloid Polypeptide (IAPP = Amylin) to Amyloid deposits



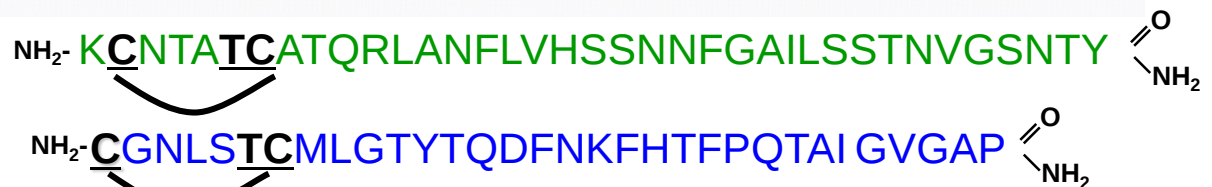
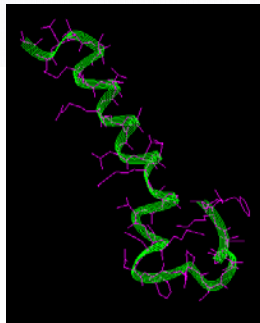
Insulin secretion and amyloid in β -cells during the development of type 2 diabetes



Progression of the syndrome

Amylin (IAPP)

Calcitonin (CT)



Pathogenese ?

- Nicht nur BZ! Lipide, BD, Gewicht . . . Familie? Dm 1 vs 2 ?
- «Sekundärversagen» ... Insulintherapie nie falsch

Diagnostik ?

- CGMS: Compliance ?! zB Freestyle – einfach & praktisch !
- Schlaf – «OSAS» ? → ggf. Pulsoxymetrie
- Inspektion der Füße ! . . . «learn from terrorism» !

Therapie ?

- Metformin (wieder) etwas liberaler (>30ml/’) . . . & Vit B12?
- SGLT-2: eindruckliche Endpunktdaten ! . . . NI ?
- GLP-1: einfach anzuwendende Kombination mit Insulin
- «Polymorbidität» → Polypharmazie → Polypill ?

«Closed Loop» in Dm 2 ??

- »state of the art« beim Dm Typ 1
- bessere Einstellung beim hospitalisierten Pat mit Dm2

Blutzucker Messung: vom Punkt zur Kurve

Freestyle libre



- einfach, keine Kalibration
- Ueberwachung Compliance
- Keine Hypowarnung

Eversense

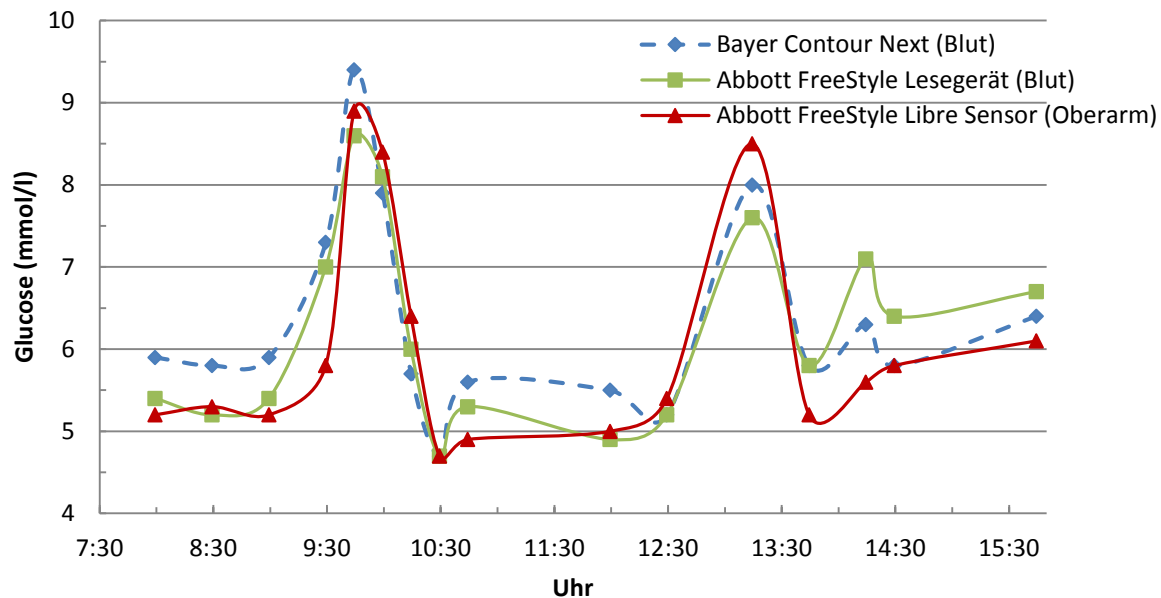


- Sensor nun 90 (-180?) Tage
- Transmitter darüber kleben
- tgl. Kalibrierung
- Hypo-Vibration

Vergleich Abbott FreeStyle Libre Sensor mit FreeStyle Lesegerät und Bayer Contour XT

(Normoglykämischer Proband)

Glucose abgelesen am Abbott FreeStyle Libre Sensor und Blutglucose gemessen mit FreeStyle Lesegerät, im Vergleich mit Bayer Contour XT

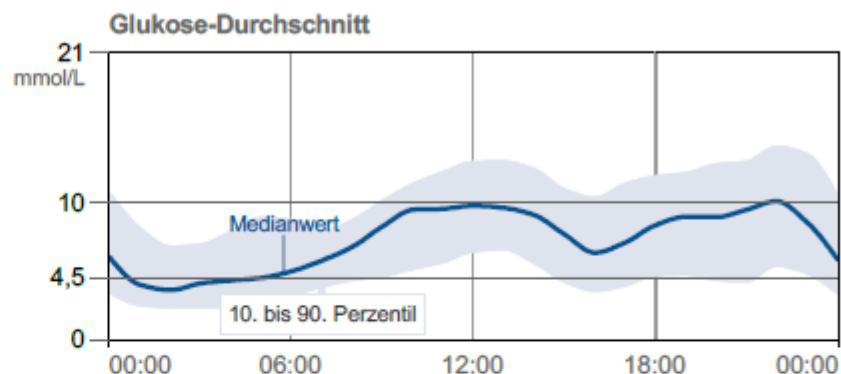


21. Juli 2018 - 17. August 2018 (28 Tage)

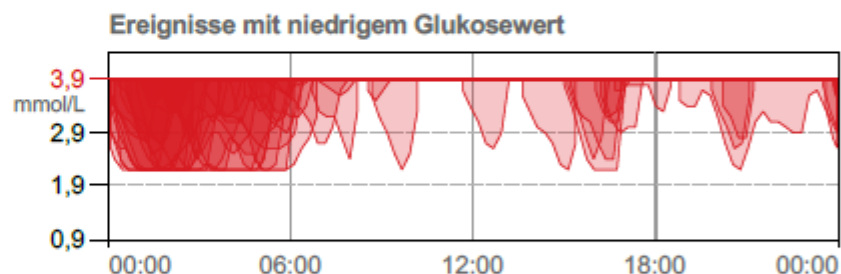
Glukose

Geschätzter HbA1c **6,2% oder 44 mmol/mol**

GLUKOSE-DURCHSCHNITT	7,3 mmol/L
% über Zielbereich	23 %
% im Zielbereich	54 %
% unter Zielbereich	23 %

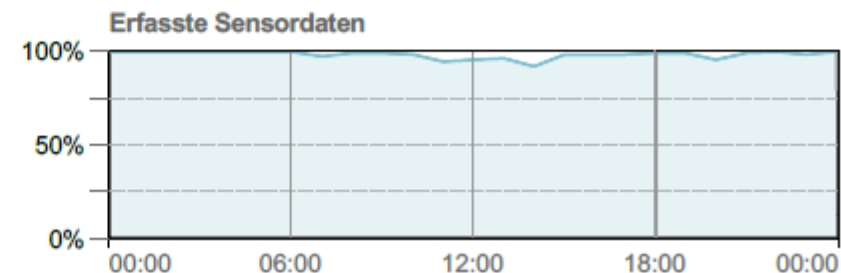


EREIGNISSE MIT NIEDRIGEM GLUKOSEWERT	41
Durchschnittliche Dauer	181 Min.



Sensorbenutzung

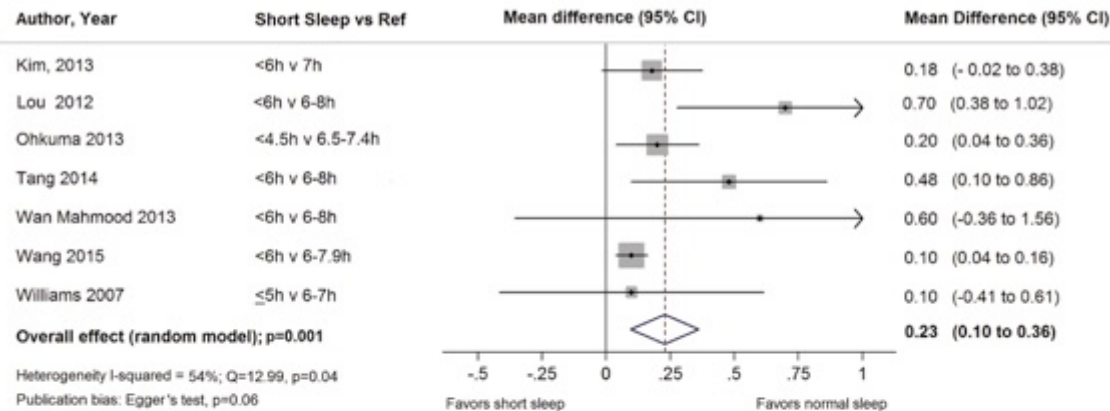
ERFASSTE SENSORDATEN	99 %
Tägliche Scans	10



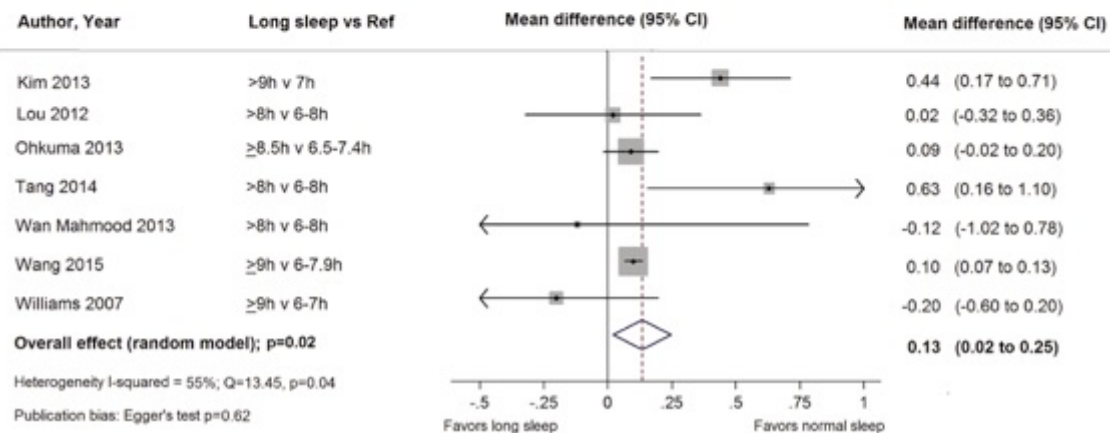
The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Shaun Wen Huey Lee^a, , , Khuen Yen Ng^b, Weng Khong Chin^a

(A) Short sleep duration and HbA1c levels



(B) Long sleep duration and HbA1c levels



- Schlechte **Schlafqualität** assoziiert mit erhöhtem HbA1c
- Ueberlange (>8h) & zu kurze (<6h) **Schlafdauer** assoziiert mit erhöhtem HbA1c: **“optimal” 6-8h**

Folgen des metabolischen Syndroms

Schlaf-Apnoe Syndrom

(Schnarchen, Kopfsz, Müdigkeit)

Retinopathie

Adipositas

Hirsutismus

Schwitzen

Diabetes mellitus Typ 2

Hiatushernie;

Hepatosteatose, Gallenblasenleiden;

Dyslipidämie

Uteruskarzinom

Kolonkarzinom

Obstipation

Polyneuropathie

Diabetischer Fuss

Apoplex

Empty Sella

Hypophysenhormonstörungen

Pseudotumor cerebri

Arterielle Hypertonie

Atherosklerose: KHK, PAVK

Thrombo-Embolien

Nephropathie

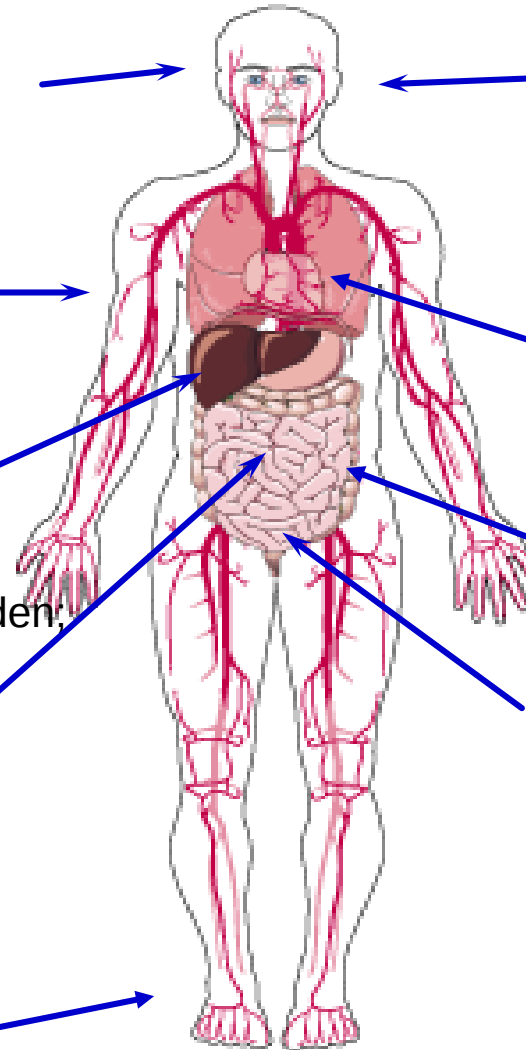
Polyzystisches Ovarsyndrom

Menorrhagie; Infertilität

Hypogonadismus (Mann)

Arthrosen; Lumbalgien

Gicht



Helfer & Prof. beim metabolischen Syndrom

S. Irani, PNEUMO

H. Killer, OPHTHALM.

P. Schütz, ERNÄHRUNG

M. Streit, DERMA

B. Müller, ENDO

T. Kuntzen, GASTRO

J. Knuchel, HEPATOLOGIE

K. Borm, Diab

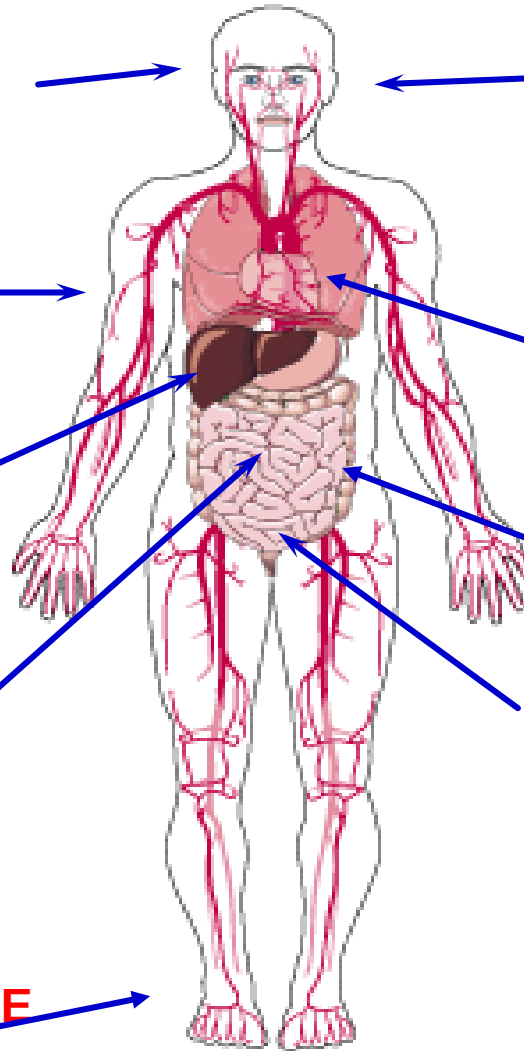
G. Schär, GYN

M. Hartel, CHIRURGIE

D. Uebersax, HAZ-Medizin

K. Nedeltchev, NEUROLOGIE

E. Gröchenig, ANGIO



S. Schindera, RADIOLOGIE.

B. Müller, ENDO

J. Fandino, NEUROCHIRURGIE

L. Haegeli, KARDIO

M. Bargetzi, HÄMOSTASE

S. Segerer, NEPHRO

S. Wyler, UROLOGIE

B. Müller, ENDO

P. Hasler, RHEUMA

P. Lindenlaub, ORTHOPÄDIE



Fussspiegel für Diabetes-Patienten

Ausziehbar von 45cm bis 120cm

Convex Spiegel 14cm Durchmesser mit Vergrößerung

Spiegel 180 Grad drehbar

Mit LED Lampe für eine einfache Inspektion der Füße

300 Gramm leicht



Information
Thomas.Geng@Mundipharma.ch

Pathogenese ?

- Nicht nur BZ! Lipide, BD, Gewicht . . . Familie? Dm 1 vs 2 ?
- «Sekundärversagen» ... Insulintherapie nie falsch

Diagnostik ?

- CGMS: Compliance ?! zB Freestyle – einfach & praktisch !
- Schlaf – «OSAS» ? → ggf. Pulsoxymetrie
- Inspektion der Füße ! . . . «learn from terrorism» !

Therapie ?

- Metformin (wieder) etwas liberaler (>30ml/’) . . . & Vit B12?
- SGLT-2: eindruckliche Endpunktdaten ! . . . NI ?
- GLP-1: einfach anzuwendende Kombination mit Insulin
- «Polymorbidität» → Polypharmazie → Polypill ?

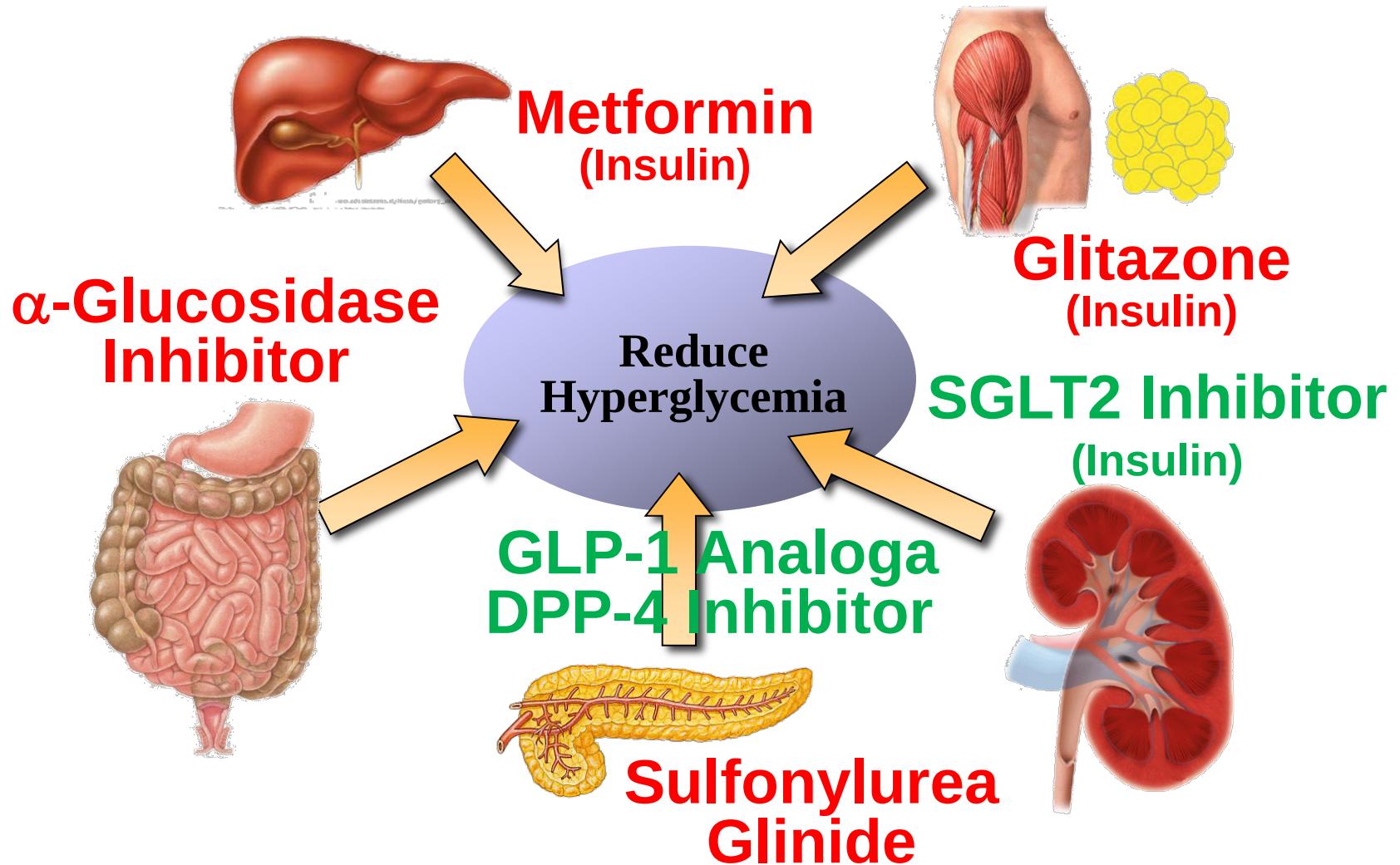
«Closed Loop» in Dm 2 ??

- »state of the art« beim Dm Typ 1
- bessere Einstellung beim hospitalisierten Pat mit Dm2

We sell drugs !



Multiple Drugs for Type 2 Diabetes



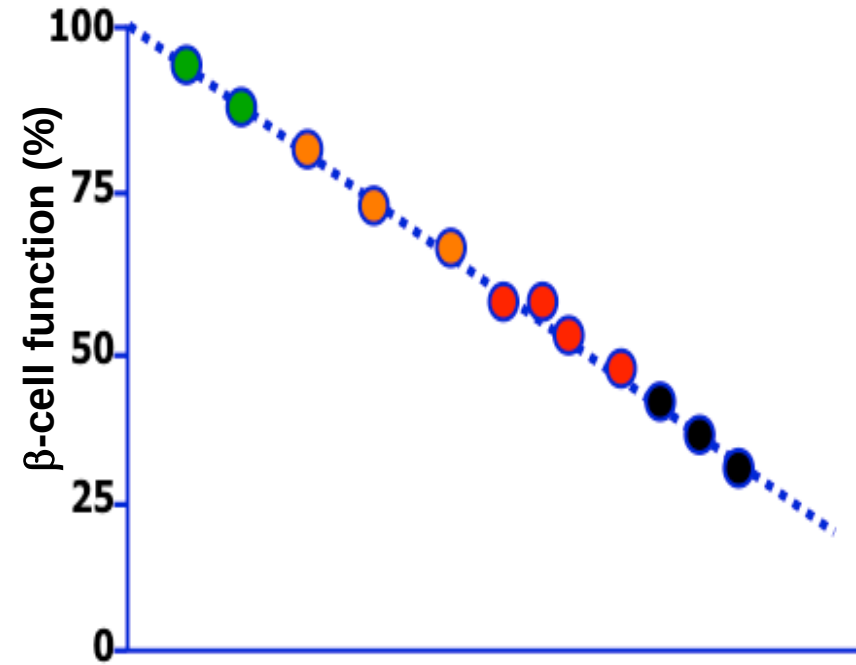
GLP = glucagon-like peptide;
DPP = dipeptidyl peptidase

„Standardtherapien“ des Typ 2 Diabetes

Appetit & Bewegung



Metformin



Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy**.

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy **Metformin**

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

- "sicher" bis $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- $HbA1c \geq 9\%$: dual $\rightarrow$ triple $\rightarrow$ quadruple Th ...

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy **Metformin +**

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy **Metformin +**

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA
or Insulin [§]	or Insulin [§]	or Insulin [§]	or Insulin [§]	or Insulin [§]	or Insulin [§]

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)



Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study

Vanita R. Aroda; Sharon L. Edelstein; Ronald B. Goldberg; William C. Knowler;
Santica M. Marcovina; Trevor J. Orchard; George A. Bray; David S. Schade; Marinella G. Temprosa;
Neil H. White; Jill P. Crandall ✉; the Diabetes Prevention Program Research Group

- Years of metformin use were associated with increased risk of B12 deficiency (OR 1.13; 95% CI 1.06–1.20) -> 13% increased risk per year of total metformin use
- Anemia prevalence was higher in Metformin group, but did not differ by B12 status (anaemia even seen in the absence of vitamin B12 deficiency).
- Neuropathy prevalence was higher among Metformin group participants with low B12 levels, although small number of cases
- Long-term use of metformin was associated with B12 deficiency and anemia. Routine testing of vitamin B12 levels in metformin-treated patients should be considered.

„Standardtherapien“ des Typ 2 Diabetes

Appetit & Bewegung



Metformin



SH, Glinide

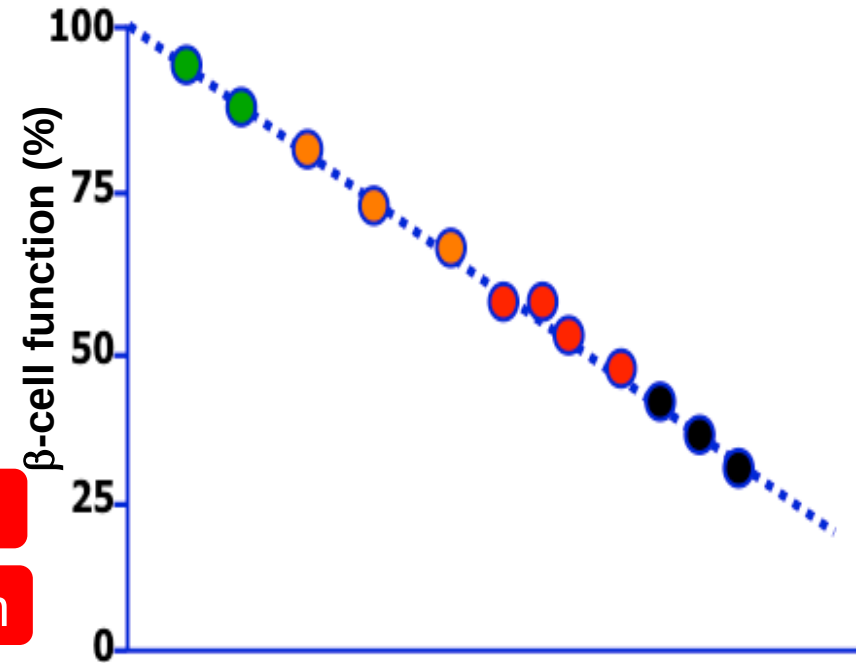
Acarbose, Glitazon



SGLT-2 Inhibitoren

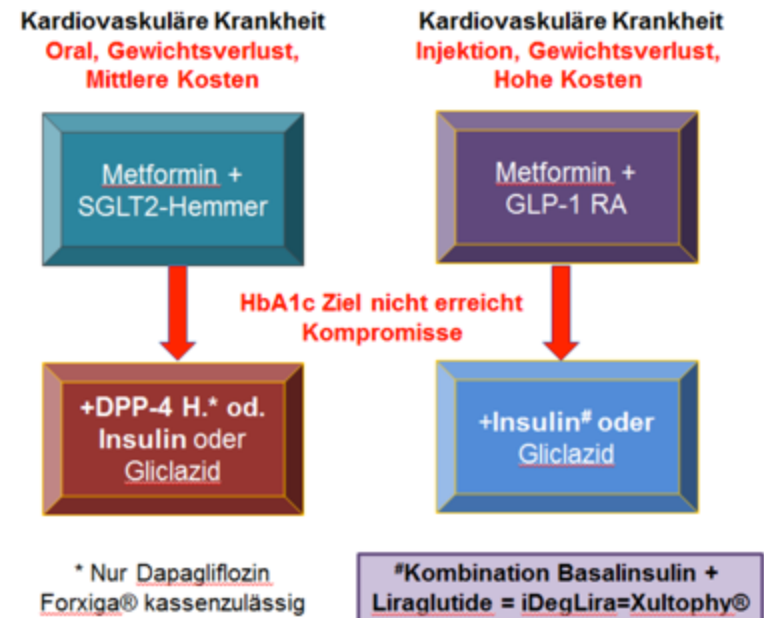
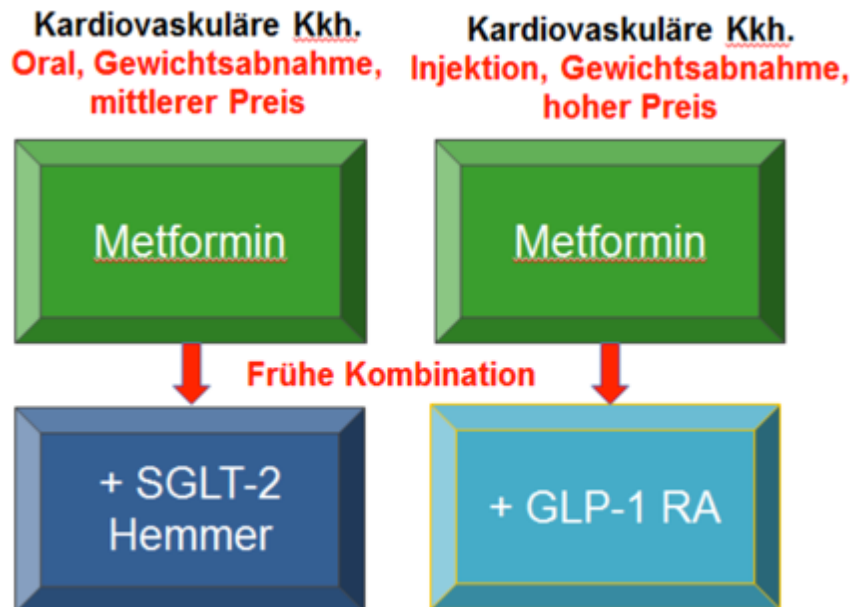
DPP-VI-Inhibitoren

GLP-1 Analoga s.c.



Comorbidities

- Cardiovascular disease
 - Empagliflozin (EMPA REG OUTCOME)
 - Liraglutid (LEADER)
- Renal disease
- Hypoglycemia



„Standardtherapien“ des Typ 2 Diabetes

Appetit & Bewegung



Metformin



SH, Glinide

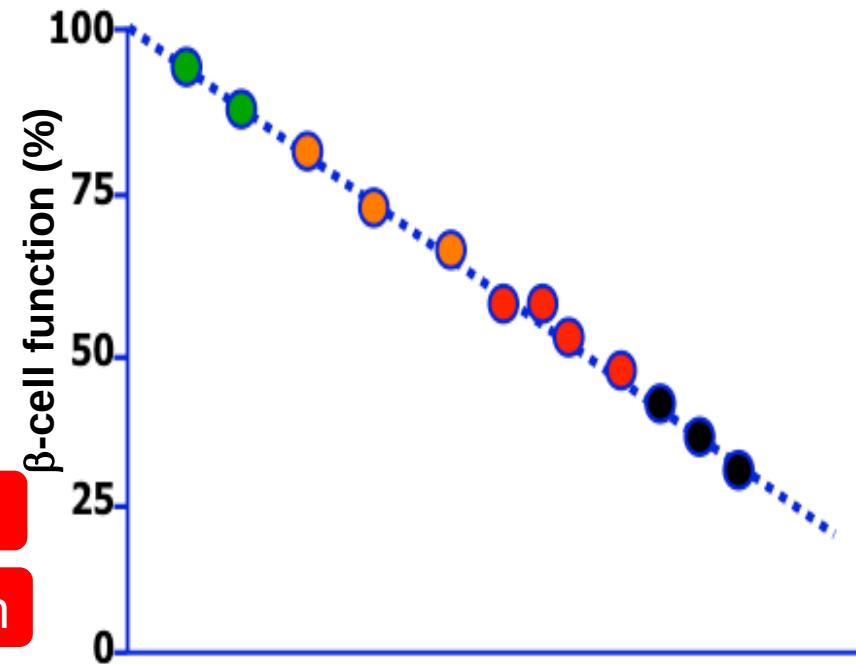
Acarbose, Glitazon



SGLT-2 Inhibitoren

DPP-VI-Inhibitoren

GLP-1 Analoga s.c.



(&) Insulin

Mischinsulin

Basis-Bolus

«FIT»

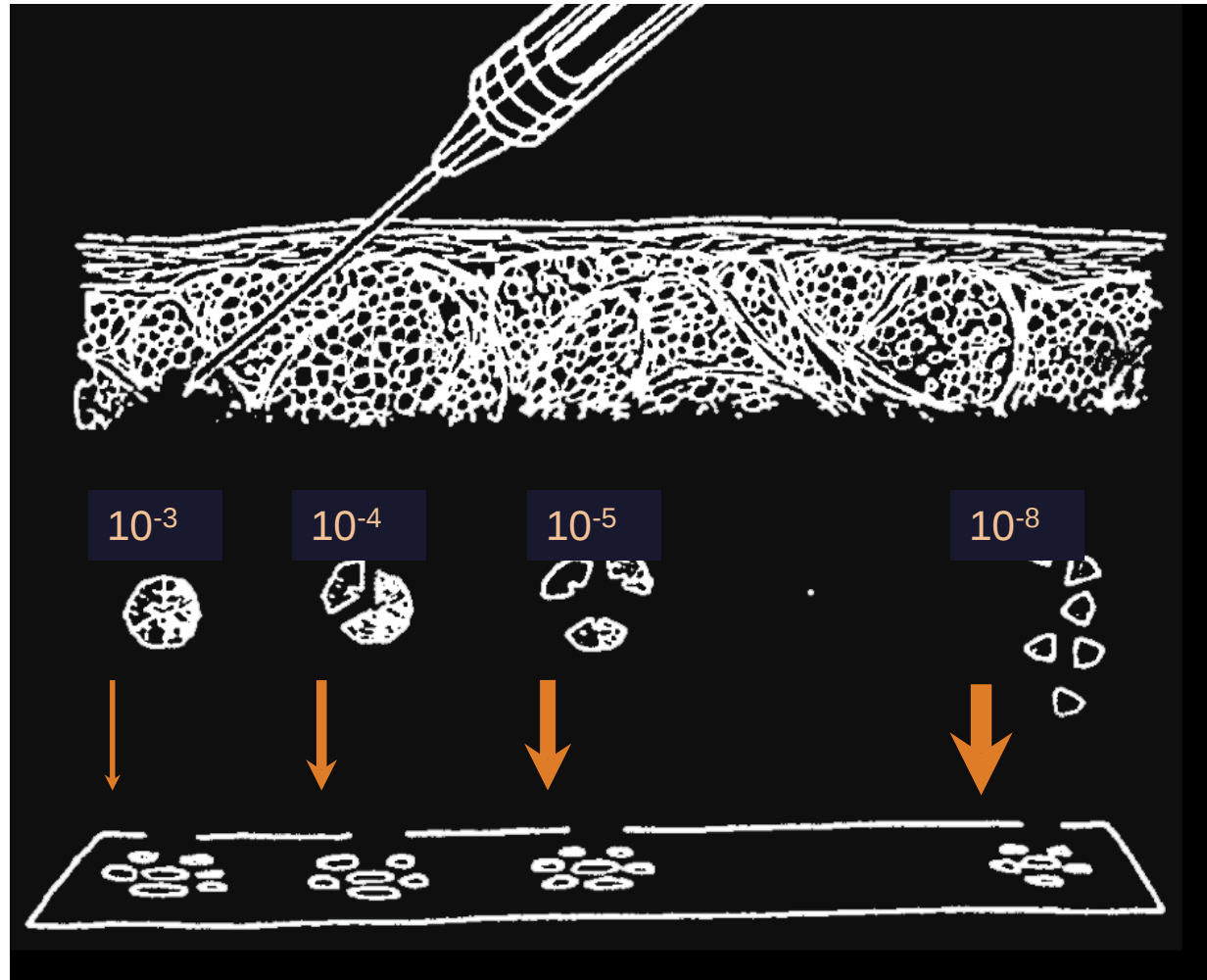
Dissoziation von gespritztem Insulin

Subkutanes
Gewebe

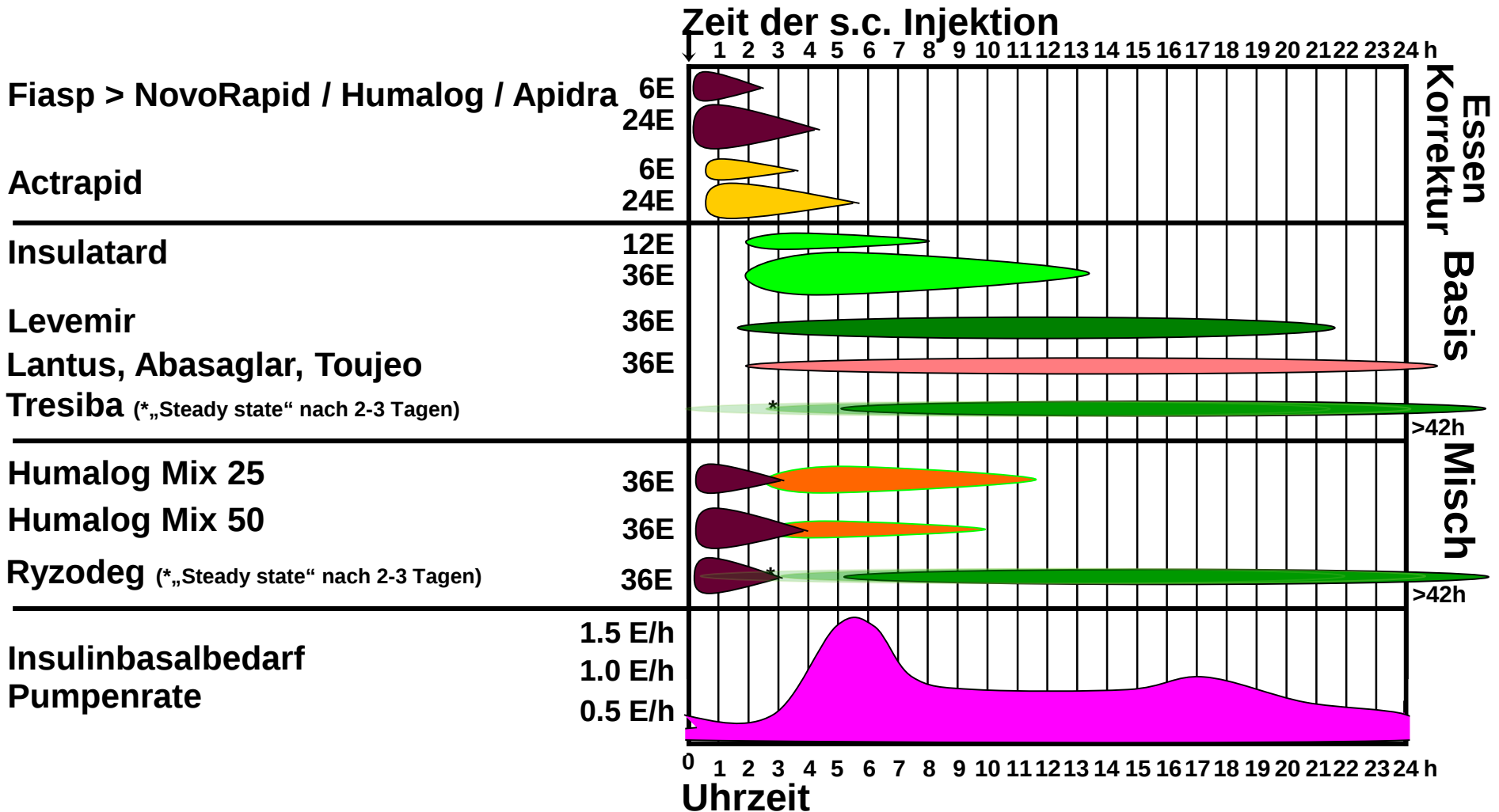
Mol/l

Diffusion

Kapillar-
membran



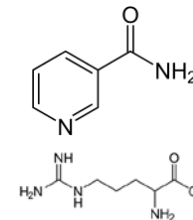
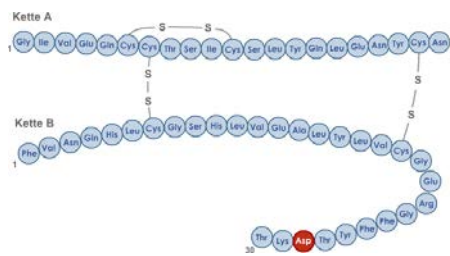
Insuline: Werkzeuge für die Praxis





FIASP®

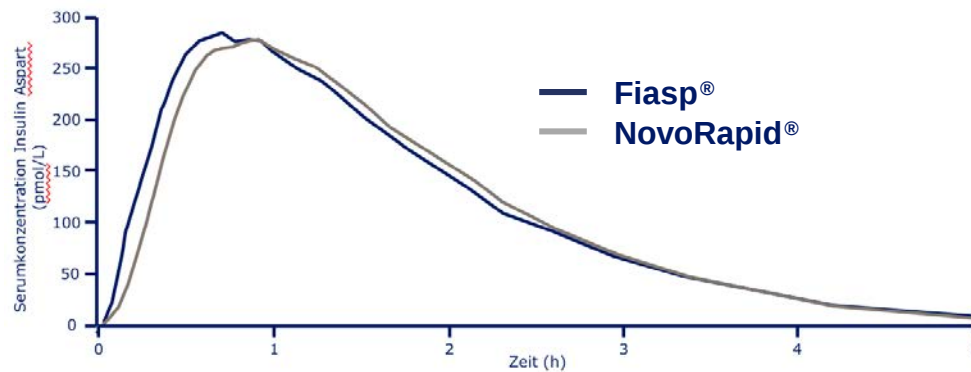
(ultra) Fast-acting Insulin ASPart



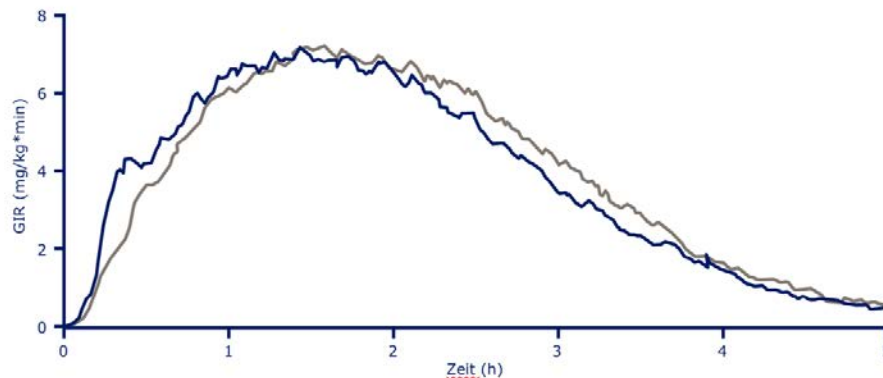
Absorptionsmodifikator

Stabilität

Ähnliche Gesamte Insulinexposition und Blutzucker-senkende Wirkung



	Verhältnis (95% CI)
$C_{\max}$ (pmol/L)	1.04 (1.00;1.08)
$AUC_{IAsp, 0-12h}$ (pmol·h/L)	1.01 (0.98;1.04)



	Verhältnis (95% CI)
$GIR_{\max}$ (mg/kg·min)	1.01 (0.96;1.05)
$AUC_{GIR, 0-t}$ (mg/kg)	0.98 (0.94;1.03)

CI, confidence interval; $C_{\max}$, maximum concentration; AUC, area under the curve; IAsp, Insulin Aspart, GIR, glucose infusion rate

Heise et al. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(5):551-559

Vergleich der Standardtherapien

«günstig» oder «teuer» ?

Therapie	PG-Gew-IR	HbA1c↓	CHF/d	NI	Hypo/cvRF	Spätkompl.
Diät & Sport	✓ (!?)	✓ (!?)	0	✓✓	✓	✓
Visceralchir.	✓✓✓	✓✓✓	≈10.-	✓	✓	✓
Orlistat	(✓)	(✓)	1.-	✓	✓	?
Metformin	✓✓	✓✓	0.3	✗✗	✓	✓
Sulfonylhst.	✗	✓✓	0.6	✗	✗ - ✗✗	(✓)
Glinide	✗	✓✓	1.3	✓	✗	?
Acarbose	(✓)	(✓)	1.5	✓	✓	?
Glitazone	(✓)	✓	2.3	✓	✓	✗?
SGLT-2 Inh.	✓	✓	2.2	✓	✓	✓✓
DDP-IV Inh	(✓)	✓	2.2	✓	✓	?
GLP-1 Anal.	✓✓	✓✓	7.-	✓	✓	(✓)
Insulin	✗✗	✓✓✓	2-5.-	✓	✗✗	✓✓

«preiswert» oder «wertvoll» ?

Pathogenese ?

- Nicht nur BZ! Lipide, BD, Gewicht . . . Familie? Dm 1 vs 2 ?
- «Sekundärversagen» ... Insulintherapie nie falsch

Diagnostik ?

- CGMS: Compliance ?! zB Freestyle – einfach & praktisch !
- Schlaf – «OSAS» ? → ggf. Pulsoxymetrie
- Inspektion der Füße ! . . . «learn from terrorism» !

Therapie ?

- Metformin (wieder) etwas liberaler (>30ml/’) . . . & Vit B12?
- SGLT-2: eindruckliche Endpunktdaten ! . . . NI ?
- GLP-1: einfach anzuwendende Kombination mit Insulin
- «Polymorbidität» → Polypharmazie → Polypill ?

«Closed Loop» in Dm 2 ??

- »state of the art« beim Dm Typ 1
- bessere Einstellung beim hospitalisierten Pat mit Dm2

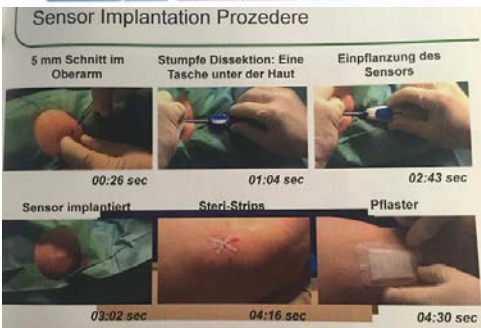
Blutzucker Messung: vom Punkt zur Kurve

Freestyle libre



- einfach, keine Kalibration
- Ueberwachung Compliance
- Keine Hypowarnung

Eversense



- Sensor nun 90 (-180?) Tage
- Transmitter darüber kleben
- tgl. Kalibrierung
- Hypo-Vibration

Minimed 670G

Dexcom G6

- adaptiert Basis (Hypo!)

Figure S1. Automated fully closed-loop insulin delivery prototype (FlorenceD2W-T2) used in the study (photo obtained with consent).



Etabliert bei Dm 1

**„Nicht immer, aber immer öfter“
bei Dm2**

ORIGINAL ARTICLE

Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care

Lia Bally, Ph.D., Hood Thabit, Ph.D., Sara Hartnell, B.Sc.,
Eveline Andereggen, R.N., Yue Ruan, Ph.D., Malgorzata E. Wilinska, Ph.D.,
Mark L. Evans, M.D., Maria M. Wertli, Ph.D., Anthony P. Coll, M.D.,
Christoph Stettler, M.D., and Roman Hovorka, Ph.D.

Table 4. Adverse Events and Safety Analyses.*

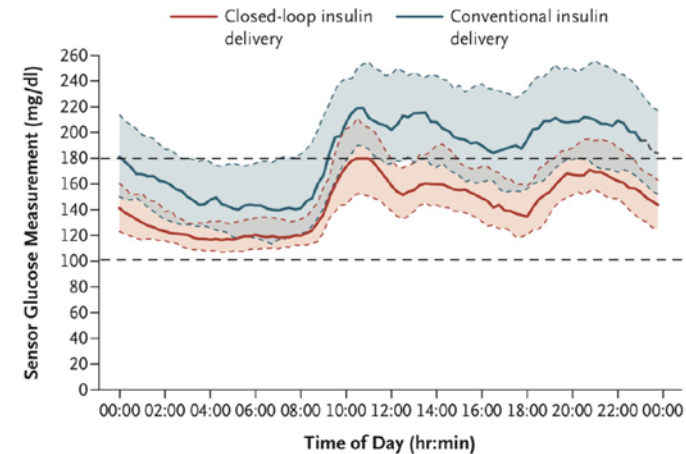
Adverse Event	Closed-Loop Group (N=70)	Control Group (N=66)	P Value
No. of severe hypoglycemic events or other serious adverse events†	0	0	NA
No. of clinically significant hyperglycemic events‡	18	41	0.03

Figure S1. Automated fully closed-loop insulin delivery prototype (FlorenceD2W-T2) used in the study (photo obtained with consent).

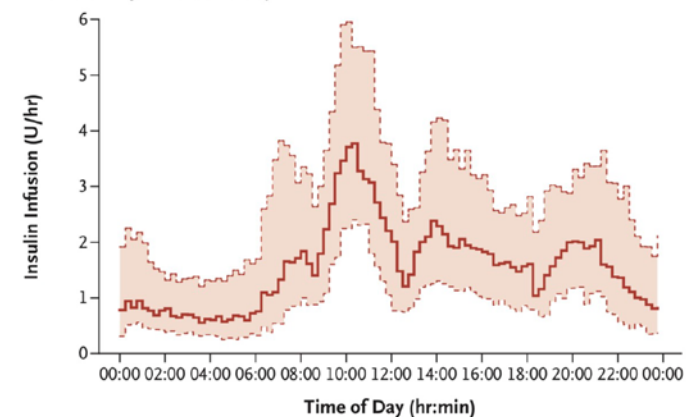


«Closed-loop» in Dm Typ 2 ?

A Sensor Glucose Measurement



B Closed-Loop Insulin Delivery



Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial

Yves Reznik, Ohad Cohen, Ronnie Aronson, Ignacio Conget, Sarah Runzis, Javier Castaneda, Scott W Lee, for the OpT2mise Study Group



Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. Epub ahead of print. Published online July 3, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61037-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61037-0)

Treatment effect on glucose levels and insulin utilization

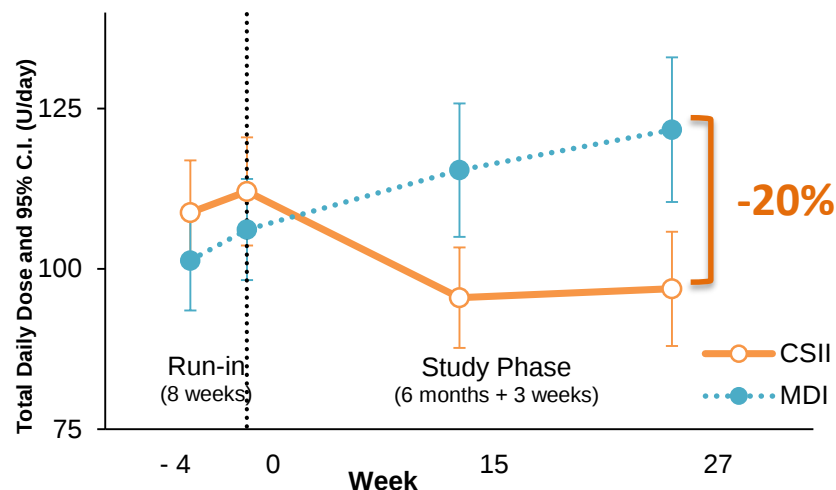
Baseline vs 6-month blinded CGM data

	CSII	MDI	(CSII – MDI)
Change in 24-h mean glucose level (mg/dL)	-23.0 ± (42.6)	-5.9 ± (30.2)	-17.1*
AUC change >180 mg/dL (mg/dL × min)	-11.5 ± (25.5)	-2.2 ± (15.8)	-9.3*
Change in time spent >180 mg/dL (min / 24 h)	-225.6 ± (355.9)	-56.8 ± (256.3)	-168.7**
AUC change <70 mg/dL (mg/dL × min)	0.0 ± (0.6)	-0.1 ± (0.9)	0.1
Change in time spent <70 mg/dL (min / 24 h)	8.8 ± (49.6)	5.1 ± (71.0)	3.7

*, p<0.01; **, p<0.001

3 hours less time spent in hyperglycaemia per day

Insulin utilization



Subjects using the Insulin pump therapy (CSII) experienced greater reduction in mean glucose levels without increase in the time spent in hypoglycemia, while using less insulin vs MDI

Pathogenese ?

- Nicht nur BZ! Lipide, BD, Gewicht
- «Sekundärversagen» ... Insulin

Diagnostik ?

- CGMS: Compliance ?
- Schlaf – «OSAS»
- Inspektion der ...

Therapie

- ... liberaler (>30ml/...) ... & Vit B12?
- ... Endpunktdaten ! ... NI ?
- ... zuwendende Kombination mit Insulin
- ... »at« → Polypharmazie → Polypill ?

«Closed Loop» in Dm 2 ??

- »state of the art« beim Dm Typ 1
- bessere Einstellung beim hospitalisierten Pat mit Dm2

**„Isch empfehle Euch für dieses Problème
Check-ups, Managed-Care, et Prévention...“**

**... und plus de
Treppensteigen!**

Allez-hopp!!

