



Diabetes mellitus Typ 2

Ursachen und Behandlung 2022

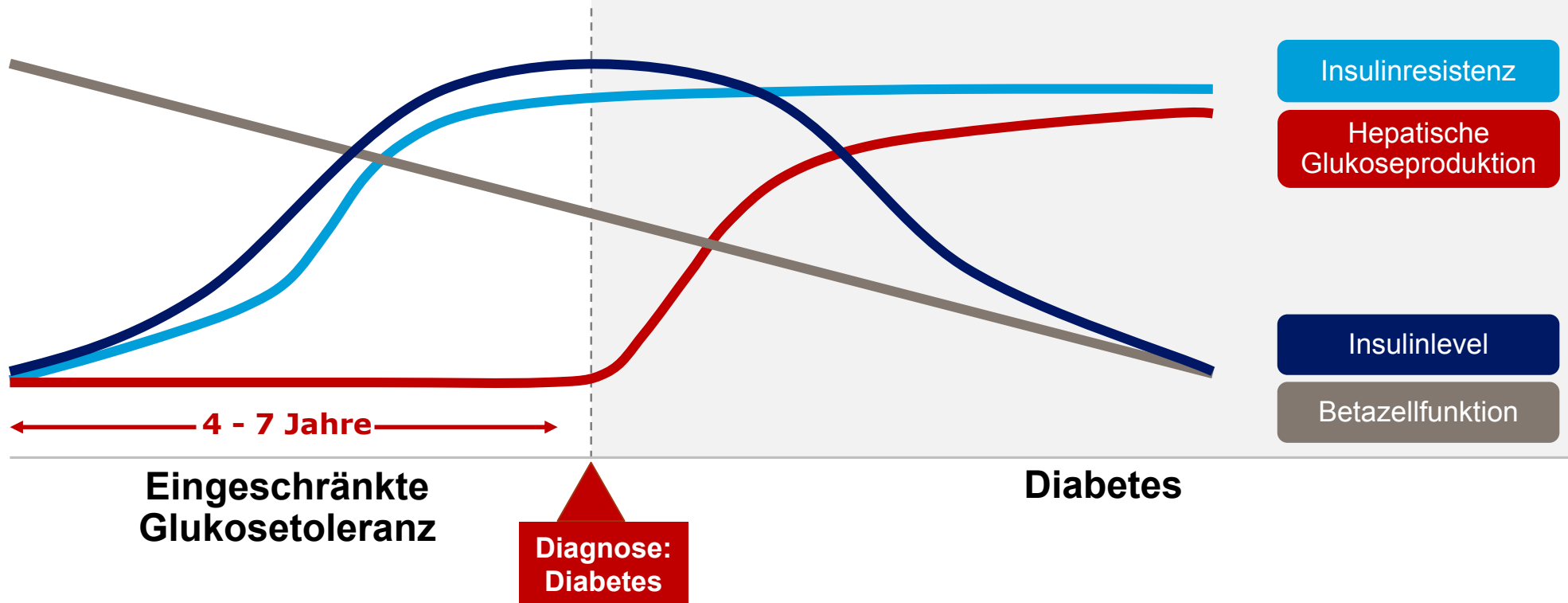
PD Dr. med. Fritz Horber
Hausarzt- und Übergewichtspraxis

Typen von Diabetes mellitus

- Typ 1** Autoimmun 8%: Insulinmangel
- Typ 2** Insulinresistenz }
Insulindefizienz } 80% { **immer**
übergewichtig
- Typ 3 A** Genetischer Defekt der Beta-Zellfunktion (MODY)
- B** Genetischer Defekt der Insulinaktion
- C** Exokrine Pankreasinsuffizienz/Chirurgie
- Typ 4** Schwangerschaftsdiabetes

Typ 2 Diabetes Progression

T2D Progression



Prävalenz Diabetes mellitus Typ 2

1%	20 - 39 Jahre
> 20%	60 - 70 Jahre



Screening für Diabetes Typ 2

Hba1c

< 5.7% > 6.5%

T $\frac{1}{2}$ = 34 +/- 10 Tage

max. alle 3 Monate

Screening für Diabetes Typ 2

Falsche Hba1c-Werte

Beispiele

Alter > 70 Jahre → + 0.4

Ferritin tief → falsch hoch

Vitamin C hoch → falsch tief

Therapie Diabetes mellitus Typ 2

Nichtmedikamentös

Schritt 1

- 1 Körpergewichtsreduktion
- 2 Mediterrane Ernährung
- 3 Süssgetränke stopp
(Fruchtsäfte, Milch, Smoothies ...)
- 4 Verarbeitete Lebensmittel stopp
- 5 Rauchstopp
ABER: Immer begleitende Körpergewichtsmedikation
- 6 Energiedichte senken

Langzeitergebnisse dokumentierter Diätformen

Schritt 1

Diätformen	2 Jahre	6 Jahre
Fettarm	ca. 4 kg	ca. 1 kg
Ketogen	ca. 6 kg	ca. 2 kg
Mediterran	ca. 5 kg	ca. 4 kg

Schwarzfuchs et al, NEJM 2012; 367:1373

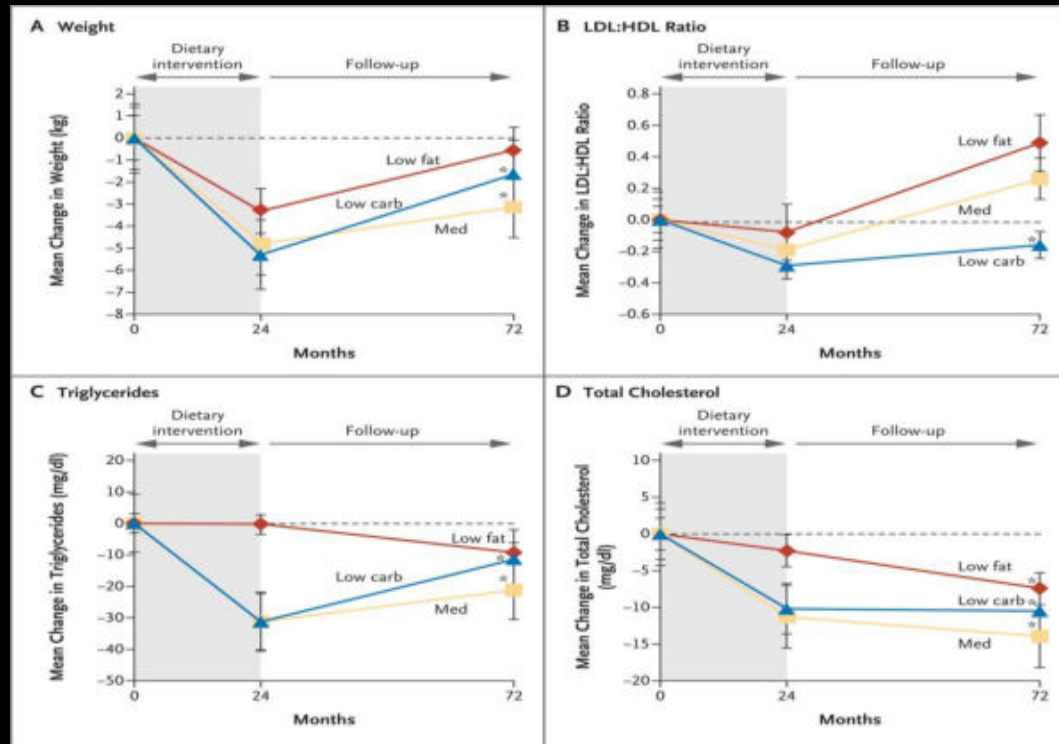
Delgado et al, Lancet 5/22:

Sekundäre Reduktion der kardiovask. Erkrankungen durch mediterrane Ernährung bei Männern, nicht aber Frauen, um 30% nach 5 Jahren

Langzeitresultate dokumentierter Diätformen

Schritt 1

Changes from Baseline in Diet-Related Measures.



Schwarzfuchs D et al. N Engl J Med 2012;367:1373-1374.



16 8-Diät: Bei gleicher Kalorienreduktion kein Vorteil gegenüber konventioneller Diät

Fettarme Ernährung

12 Monatsresultate 7 ± 1 vs. 8 ± 1 kg, $P=NS$

Liu D. et al, NEJM 2022; 386:1475-1504

Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk

A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Network Open 2022;5(3):e222092

Fazit: Leitungswasser und Zerogetränke

- 1) Farbe und Geschmack sind unterschiedlich**
- 2) Gleich sind: Blutzucker, Lipide, Leberwerte, Harnsäure, Blutdruck, Gewicht**

Zero/Light Getränke (2/3)

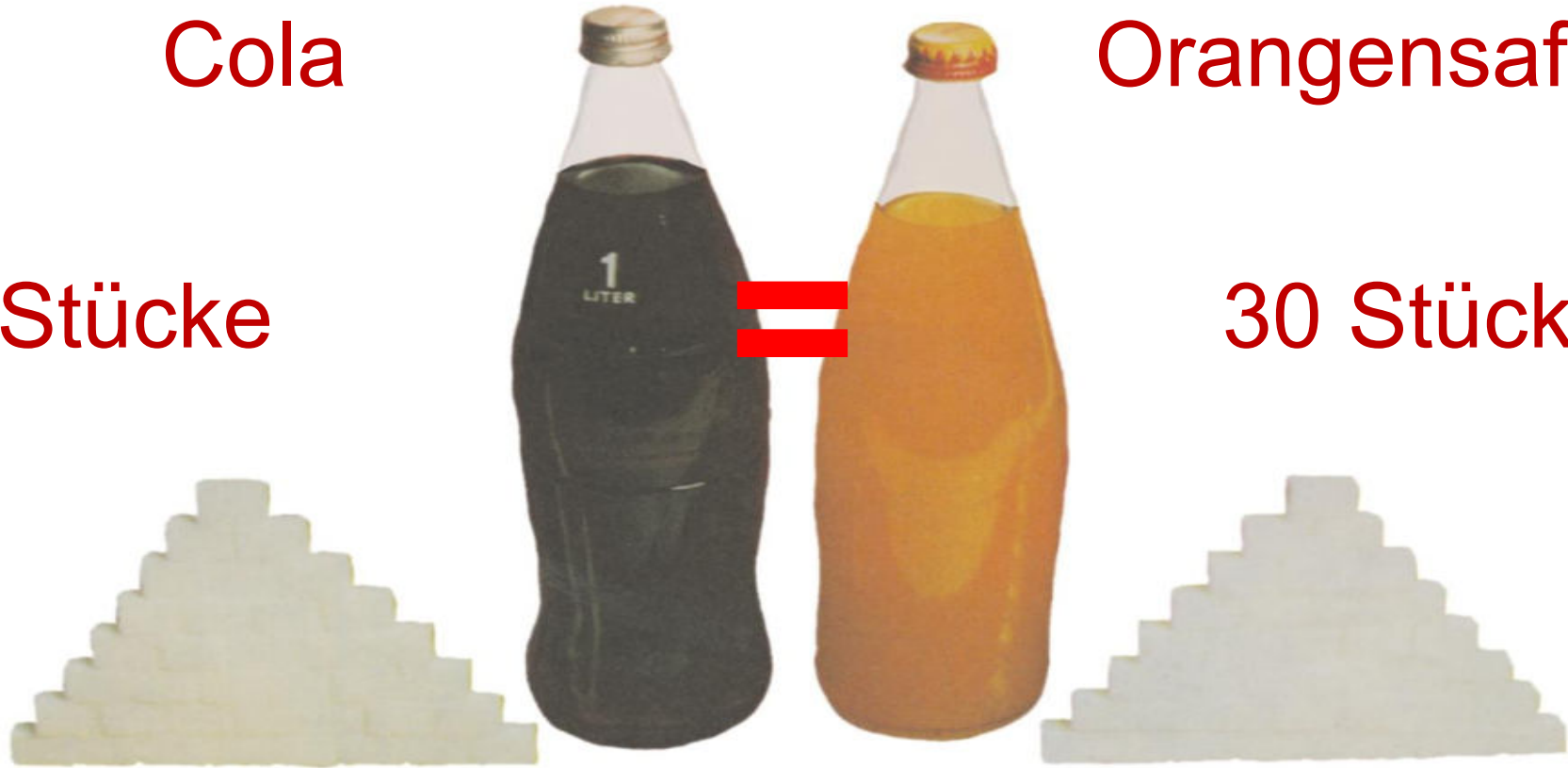
Schritt 1

Cola

Orangensaft

30 Stücke

30 Stücke



Gemäss «Schweizerische Vereinigung für Ernährung»

Keine flüssigen Kalorien



ausser 1 Glas Rotwein pro Tag

Therapie Diabetes mellitus Typ 2

Nichtmedikamentös

Schritt 1

- 1 Körpergewichtsreduktion
- 2 Mediterrane Ernährung
- 3 Süssgetränke stopp
(Fruchtsäfte, Milch, Smoothies ...)
- 4 **Verarbeitete Lebensmittel stopp**
- 5 **Rauchstopp**
ABER: Immer begleitende Körpergewichtsmedikation
- 6 **Energiedichte senken**

Energiedichte (1/3)

Schritt 1

Energiedichte in kcal/g

< 1,00 kcal/g

1,00 – 2,25 kcal/g

> 2,25 kcal/g

Reis, gekocht

Banane

Jogurt, 3,5% Fett

Kuhmilch, 1,5% Fett

Kopfsalat

Avocado

Gemüseintopf



Schweineschnitzel,
paniert und gebraten

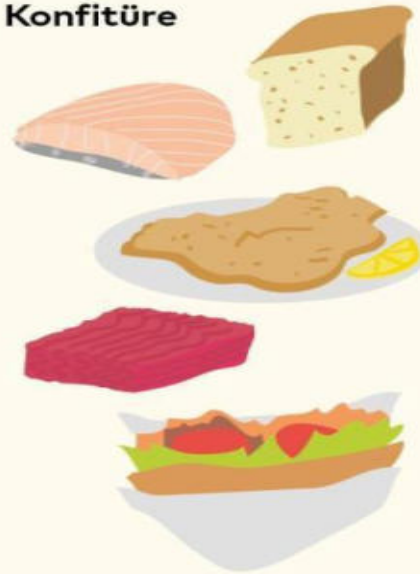
Rind/Schwein,
Hackfleisch roh

Lachs

Döner

Weizenbrot

Konfitüre



Butter

Kartoffelchips

Salami

Pommes frites

Hamburger

Nuss-Nougat-Creme

Cornflakes

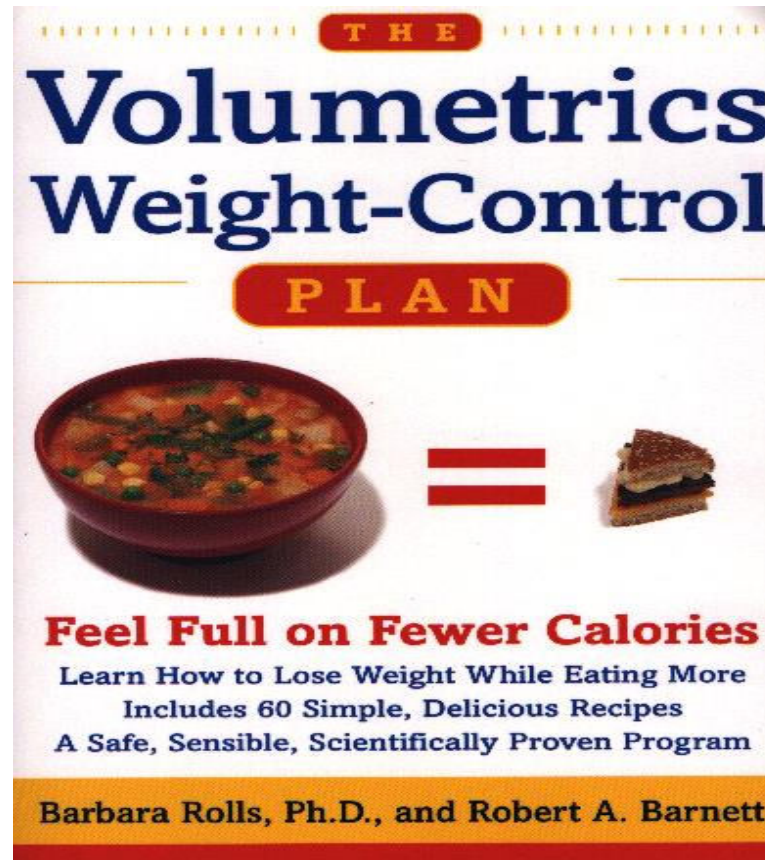


Energiedichte (2/3)

Schritt 1

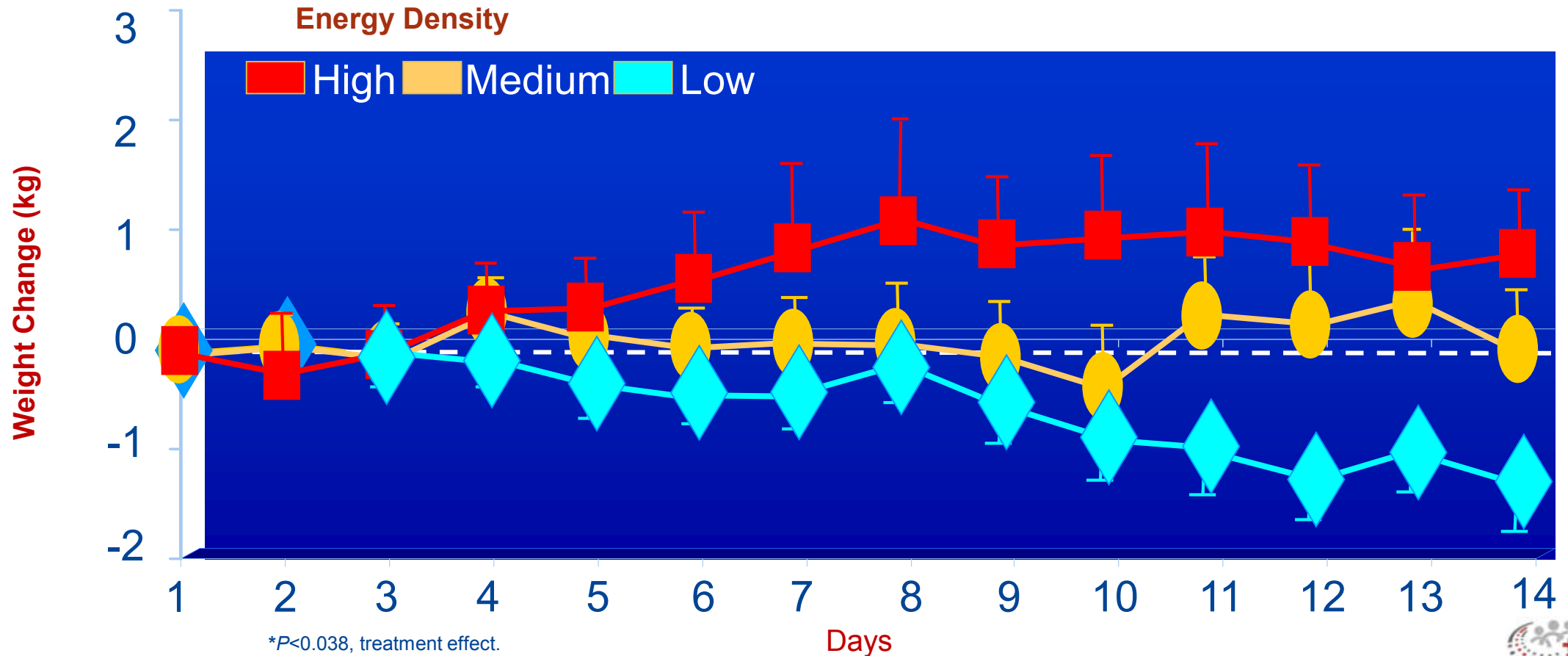
Senkung der Energiedichte der Ernährung

Energiedichte < 1
100 kcal/100 g



Energiedichte > 3
300 kcal/100 g

Energiedichte beeinflusst das Gewicht



* $P < 0.038$, treatment effect.
Stubbs et al. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:980-7.

Medikamentöse Therapie stopp

Schritt 2

- 1 Sulfonylharnstoffe* (Bsp.: Gliclazid)
- 2 Glitazone* (Pioglitazon/Rosiglitazon)
- 3 Glinide* (Bsp.: Novo Norm)
- 4 DPP-4** Inhibitoren (Bsp.: Januvia)

* Körpergewicht steigernd durch nicht antagonistische Insulinsekretion

** Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer

Immer Metformin

- Aufsteigender Dosierung
- max. 3000 mg/Tag (normale Nierenfunktion)
- T $\frac{1}{2}$ 4-5 Std.
- Immer einschleichend dosieren, keine Pausen

Ausnahmen

- PAVK IV
- Schwere Herzinsuffizienz
- Kreatininclearance unter < 20 ml/min
- Nebenwirkungen: Erbrechen, Nausea, Bauchschmerzen





Mechanismus Metformin

- Endogene hepatische Glukoseproduktion
- + Peripherer Glukose-Update
- Verzögerte Glukoseaufnahme im Darm (PET)
- Süsse Attacken durch Produktion GPF15* in Leber

Nebenwirkungen:

- Nausea, Durchfall, Bauchschmerzen
- Embryopathie, Mann

* Growth differentiating factor 15 (Nature Metabolism 2019 1:1201-8)

GLP-1-Agonisten (Glucagon-like-Peptide-1)

- Liraglutide (max. 3.0 mg, pro Tag)



- Semaglutide (max. 2.4 mg, pro Tag)



GIP und GLP-1-Agonist

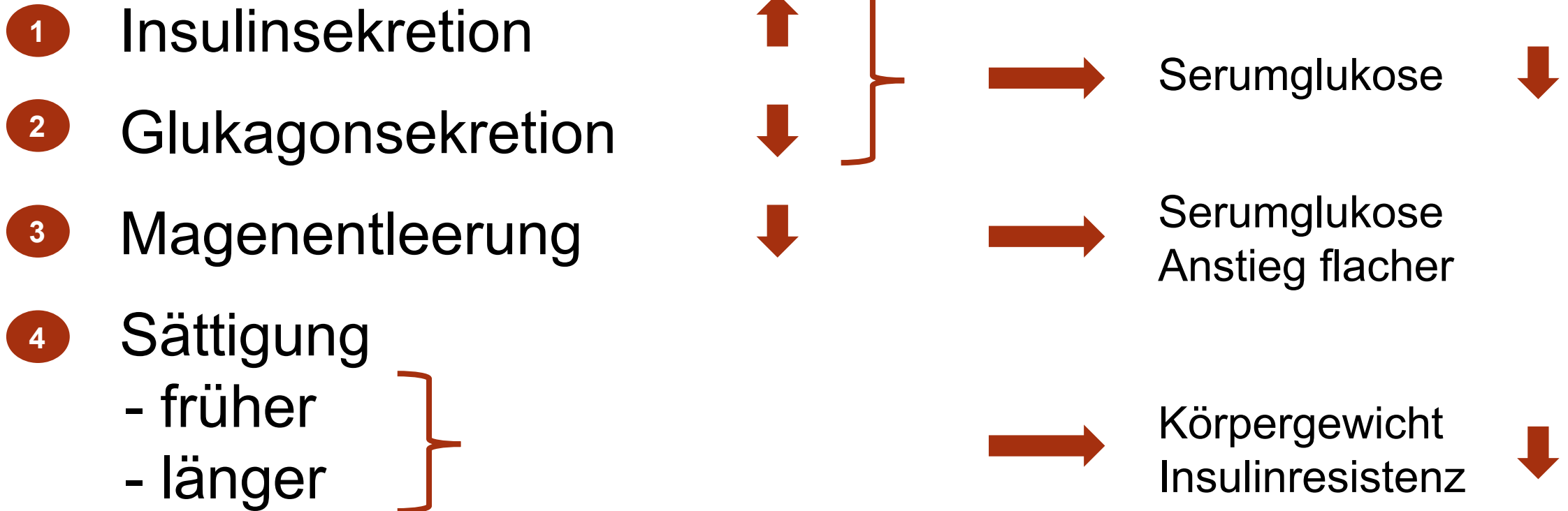
- Tirzepatide = **Mounjaro™**

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

FDA approves Lilly's Mounjaro™ (tirzepatide) injection, the first and only GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes 13.5.2022

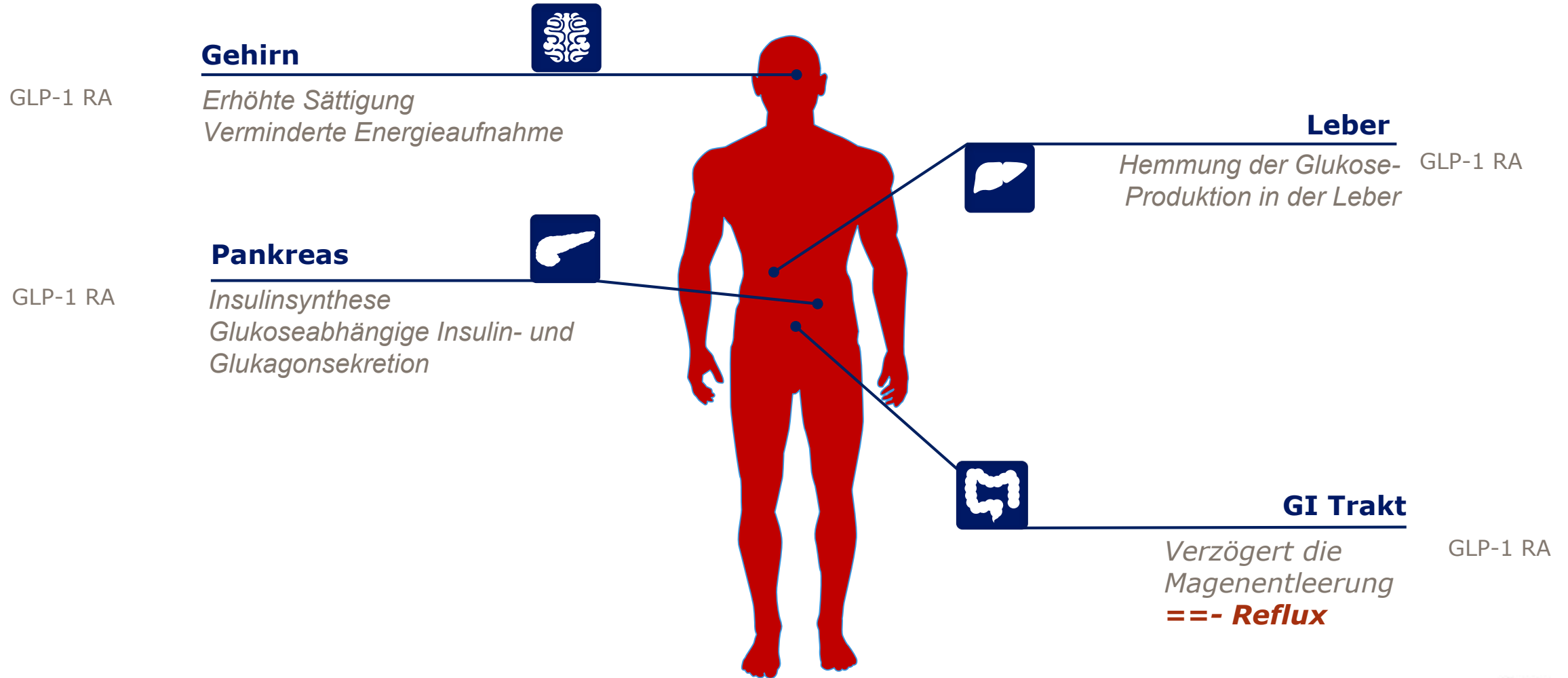
Wirkungsmechanismus GLP-1-Agonisten (1/4)

Schritt 3 B



Wirkungen von GLP-1 RA (2/4)

Schritt 3 B



Wirkungsmechanismus GLP-1-Agonisten (3/4)

Schritt 3 B

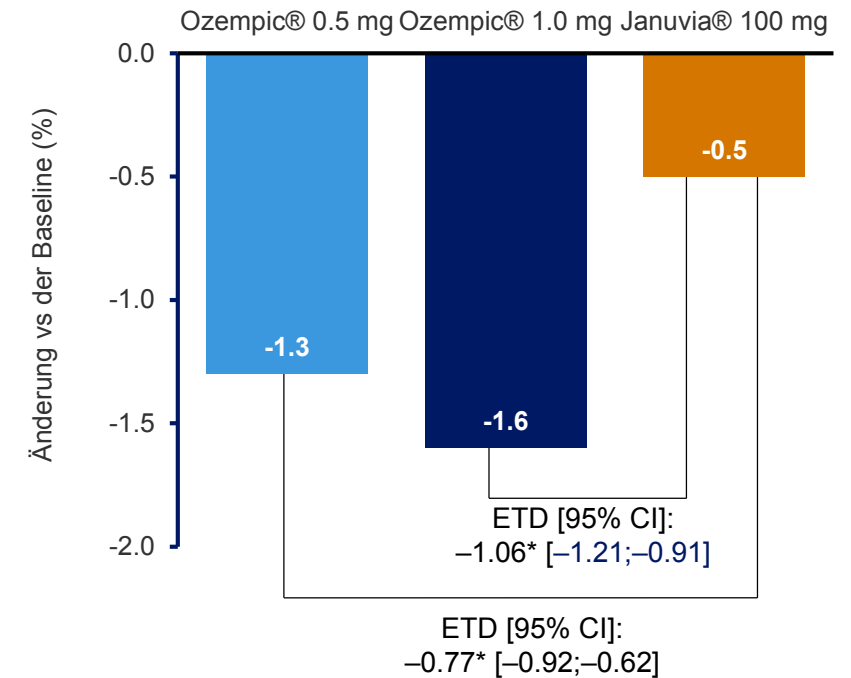
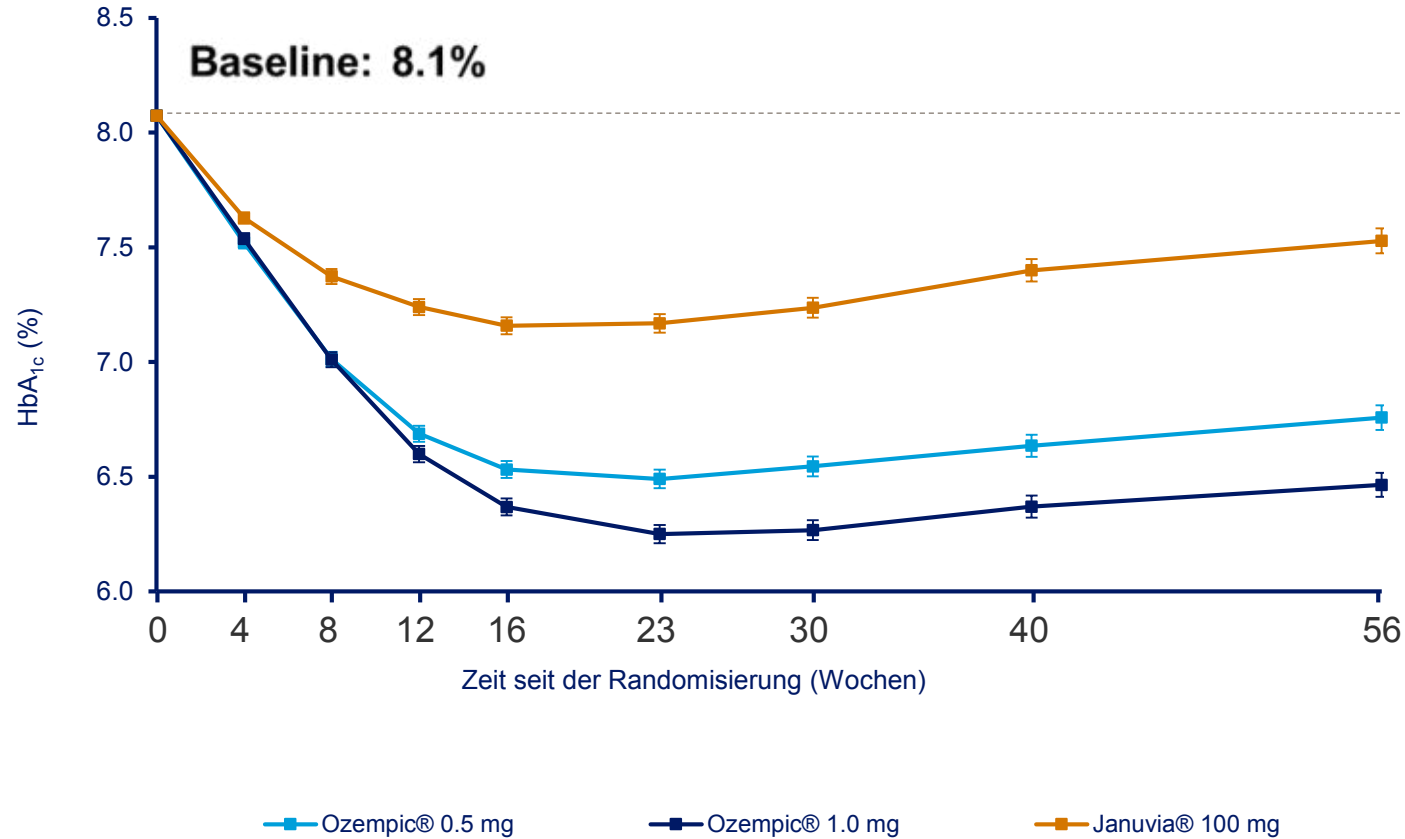
- 5 Serumspiegel Glucagon-like-peptide-1-Veränderung
Liraglutide vs Januvia (DPP-4-Hemmer)

10 zu 1



**DPP-4-Hemmer immer
stoppen**

Ozempic®: signifikant bessere Hba1c Reduktion (4/4)



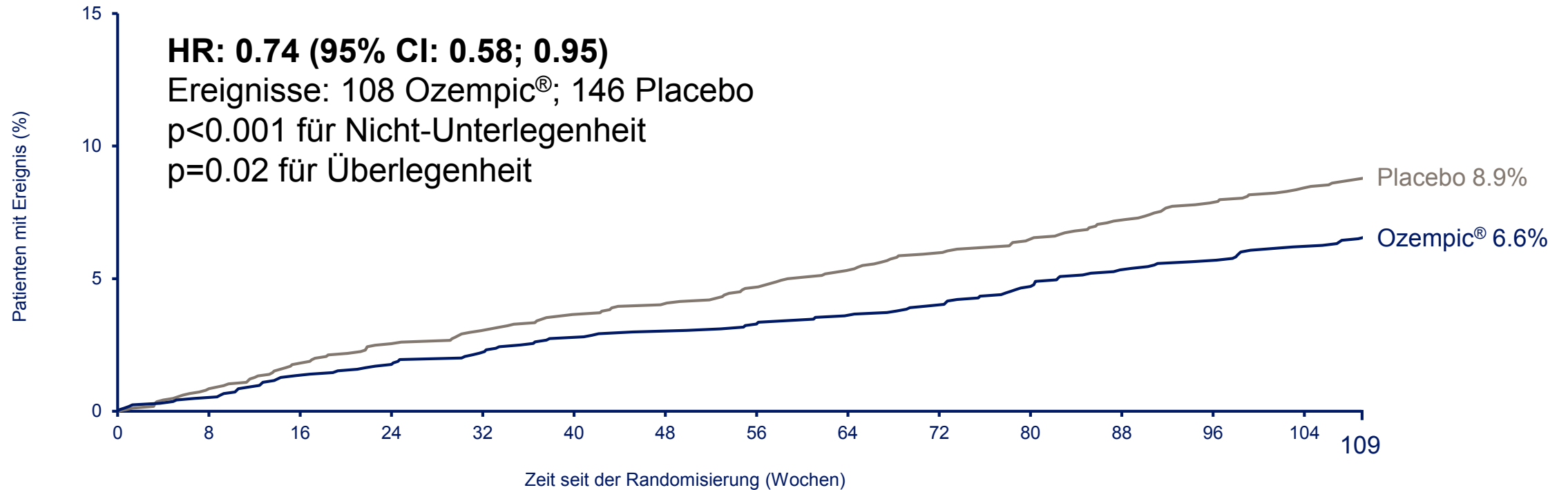
Ozempic 2.4 mg: minus 1.9%

*p<0.0001; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.

Ahrén et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in Patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-Week, double-blind, phase 3a, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:341–54.

Ozempic® - signifikante Reduktion der CV-Ereignisse von 26%

ZEIT BIS ZUM ERSTEN EREIGNIS



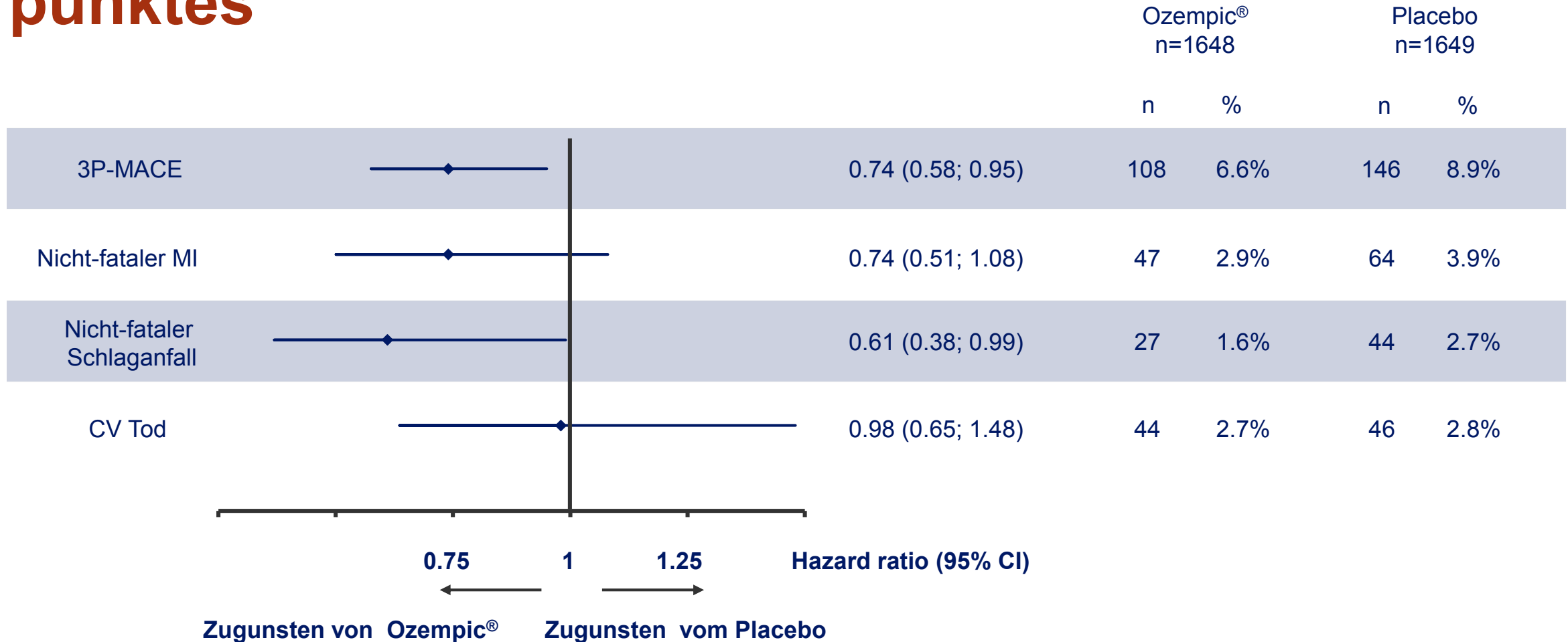
Anzahl Risikopatienten

Ozempic®	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

#= kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; HR= Hazard Ratio; CI= Konfidenzintervall
 Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in patients with Type 2. Diabetes N Engl J Med 2016;375:1834-44.

Ozempic[®]- Analyse des primären Endpunktes

Schritt 3 B



Nebenwirkungen GLP-1-Agonisten

Schritt 3 B

(1/2)

- 1 Nausea/Erbrechen
- 2 Obstipation > Diarrhoe > Bauchschmerzen
- 3 Kopfschmerzen
- 4 Gallensteine
- 5 Exanthem/Hämatom an Injektionsstelle
- 6 Cave Schwangerschaft

Ozempic® - Sicherheit/Verträglichkeit/ Nebenwirkungen

Schritt 3 B

Keine Dosisanpassung bei:

- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Patienten ≥ 65 Jahre

Gastrointestinale Verträglichkeit
vergleichbar mit anderen GLP-1RA

Inzidenz schwerer
Hypoglykämien $< 2\%$

Kein Unterschied vs. Placebo bei
Pankreatitis-assoziierten
unerwünschten Ereignissen
Häufig erhöhte Amylase/Lipase



Verringerung des
kardiovaskulären Risikos

Geringeres Risiko neuer oder
schlechter werdender
Nephropathie

**Bei Patienten mit diabetischer
Retinopathie und Insulinbehandlung
sollte Ozempic® mit Vorsicht
angewendet werden.**

Nebenwirkungen GLP-1-Agonisten (2/2)

Schritt 3 B

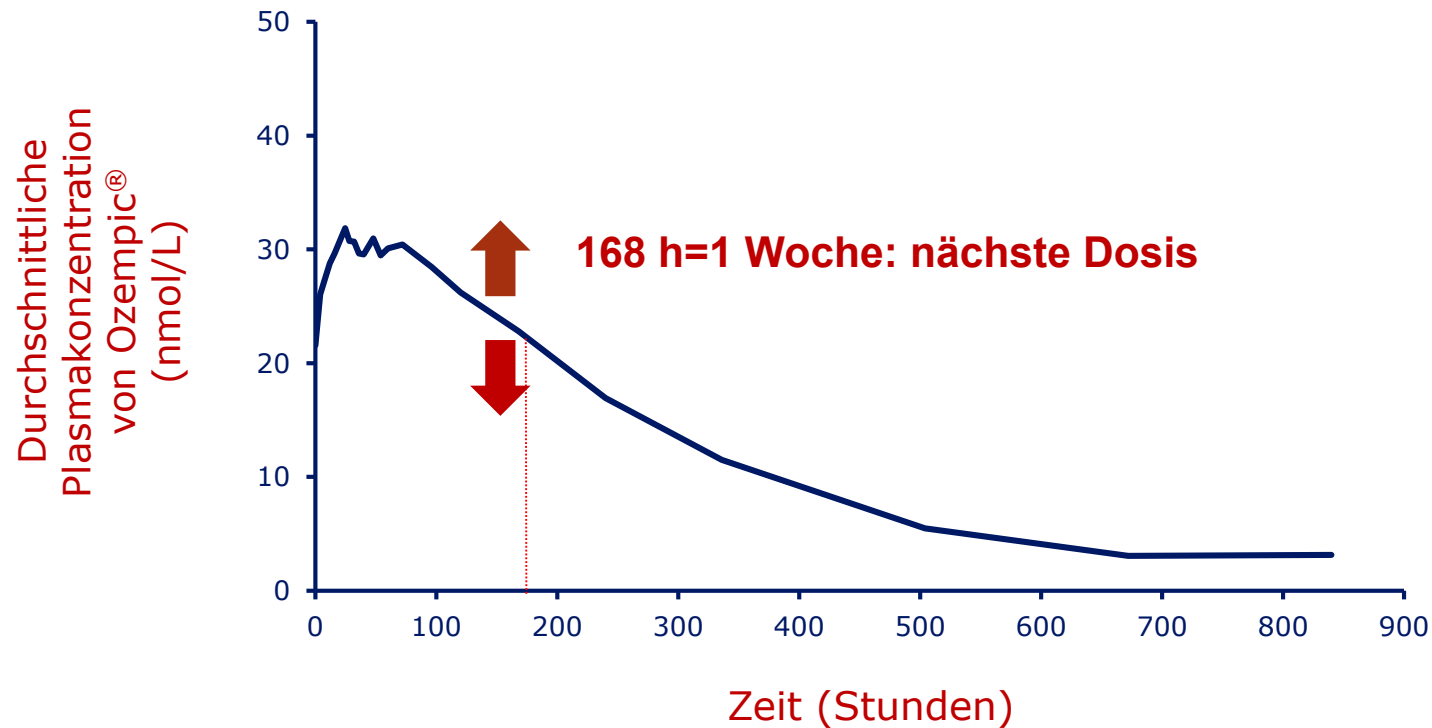
Wirkung auf das Gewicht (Mittelwerte)

• Liraglutide	ca. 6.4%*	} 12-24 Monate
• Semaglutide	ca. 15.8%*	
• Tirzepatide	ca. 23%**	

*JAMA 2022;327:138-50; Rubin et al. **ADA 2022; Surpass Studien 1 bis 5

Durchschnittliche Plasmakonzentration von Ozempic® im Steady-State bei T2D Patienten

Schritt 3 B



Kapitza et al. Semaglutide, a Once-weekly Human GLP-1 Analog, Does Not Reduce the Bioavailability of the Combined Oral Contraceptive Ethinylestradiol/Levonorgestrel. J Clin Pharmacol 2015;55:497–504.


Gewicht bei GLP-1 stopp, Bsp. Semaglutide

Schritt 3 B

DOM 2022 April; Wilding et al. Weight regain . . .

Nach 68 Wochen: **minus** 17.3% vs 2% Gewichtsänderung

+ 52 Wochen ohne Semaglutide + 11.7% vs + 1.9%

Wiederzunahme von 2/3 des Körpergewichts 

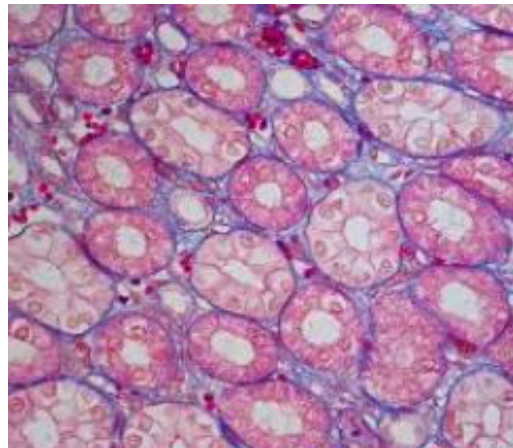
BD/Lipide/Hbaic wieder auf Niveau zu Beginn

Lebenslange medikamentöse Therapie nötig (?)

SGLT-2 Inhibitoren

=

Sodiumdependant glucose-cotransporter 2 hemmung



SGLT-2-Inhibitoren

Wirkung

90% der Glukose wird im proximalen Tubulus rückresorbiert

= ca. 70 g Glukose pro Tag im Urin ausgeschieden

= ca. 280 kcal/pro Tag

= Gewichtsverlust im Schnitt 2 Kilogramm

SGLT-2-Hemmer (3/5)

Schritt 3 C

Wirkung

- Empagliflozin 10 bis 25 mg/die
- Dapagliflozin 6 bis 10 mg/die
- Canagliflozin 100 bis 300 mg/die



Einsatz v.a. bei vorbestehender

- Nephropathie
- Herzinsuffizienz mit EF ↓

Ann. Intern. Med 2021 Sep 28;E Patorno et al.

Nephropathie: Progression verlangsamt

Herzinsuffizienz: Mortalität/Hospitalisation ↓ ca. 30%

Klinisch relevante Nebenwirkungen SGLT-21 Inhibitoren (5/5)

Schritt 3 C

- 1 Mykosen Vulva ♀
- 2 Mykotische Balanoposthitis ♂
- 3 Anstieg Kreatinin, vorübergehend
- 4 Polyurie, Dehydratation
- 5 Osteoporose?
- 6 Amputation?

Medikamentöse Therapie (1/2)

Schritt 3 D

Metformin + GLP-1-Agonist + SGLT-1 Inhibitor + **Hba1c > 7%**

Beginn mit

Degludec = Tresiba[®] 10 Einheiten



Decludec (Tresiba[®]) Eigenschaften (2/2) **Schritt 3 D**

- 1 Wirkdauer ca. 40 Stunden ➔ Steuerbarkeit ↓
- 2 1 x täglich s.c.
- 3 Applikation meist abends, bei Reisen morgens möglich
- 4 Dosisanpassung max. alle 4-7 Tage
- 5 Seltene (nächtliche) Hypoglykämien
→ Lantus vs. Tresiba[®]: Hypoglykämie ca. 50% ↓

Blutzuckermessung bei Diabetes mellitus Typ 2

Schritt 3 D

Ohne Insulin: **Hba1c alle 3 Monate**

Am besten Bed Time Glukose

Ausser Basis/Bolus Prinzip (Diabetologie)

Dann häufiger Blutzuckermessungen (Freestyle Libre 3 seit
1. Mai 2022)

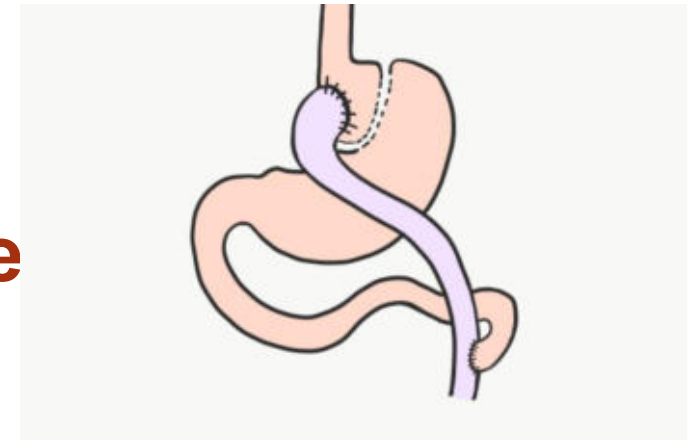


«Medikamentöse» Therapie (1/6)

Schritt 3 E

**BMI > 30 kg/m² + DM Typ 2 + nichtfruchtende
Körpergewichtsreduktionsversuche (mehr als 1 Jahr)**

 **Bariatrische/Metabolische
Chirurgie**



RYGB >> SCHLAUCHMAGEN>>>>>konservativ

Diabetes Care 2021;44(11):2552–2563; A. Aminian et al.

**Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity:
Comparison of Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy, and Usual Care**

«Medikamentöse» Therapie (2/6)

Schritt 3 E

3 Jahres Resultate konservativ vs. bariatrische Chirurgie randomisiert BMI > 30 kg/m² (Kirwan et al, Diabetes Care DC212441)

Therapieform	Delta-Körpergewicht	Hba1c < 6.5% min. 3 Monate	Hba1c Reduktion
Konservativ (n=121)	Minus 1.8 kg/m ²	2.6%	0.1%
Bypass/Sleeve (n=195)	Minus 8.0 kg/m ²	37.5%	1.9%

«Medikamentöse» Therapie (3/6)

Schritt 3 E

6 Jahres Resultate konservativ vs. bariatrische Chirurgie > 35 kg/m² (Schauer et al, NEJM 2017)

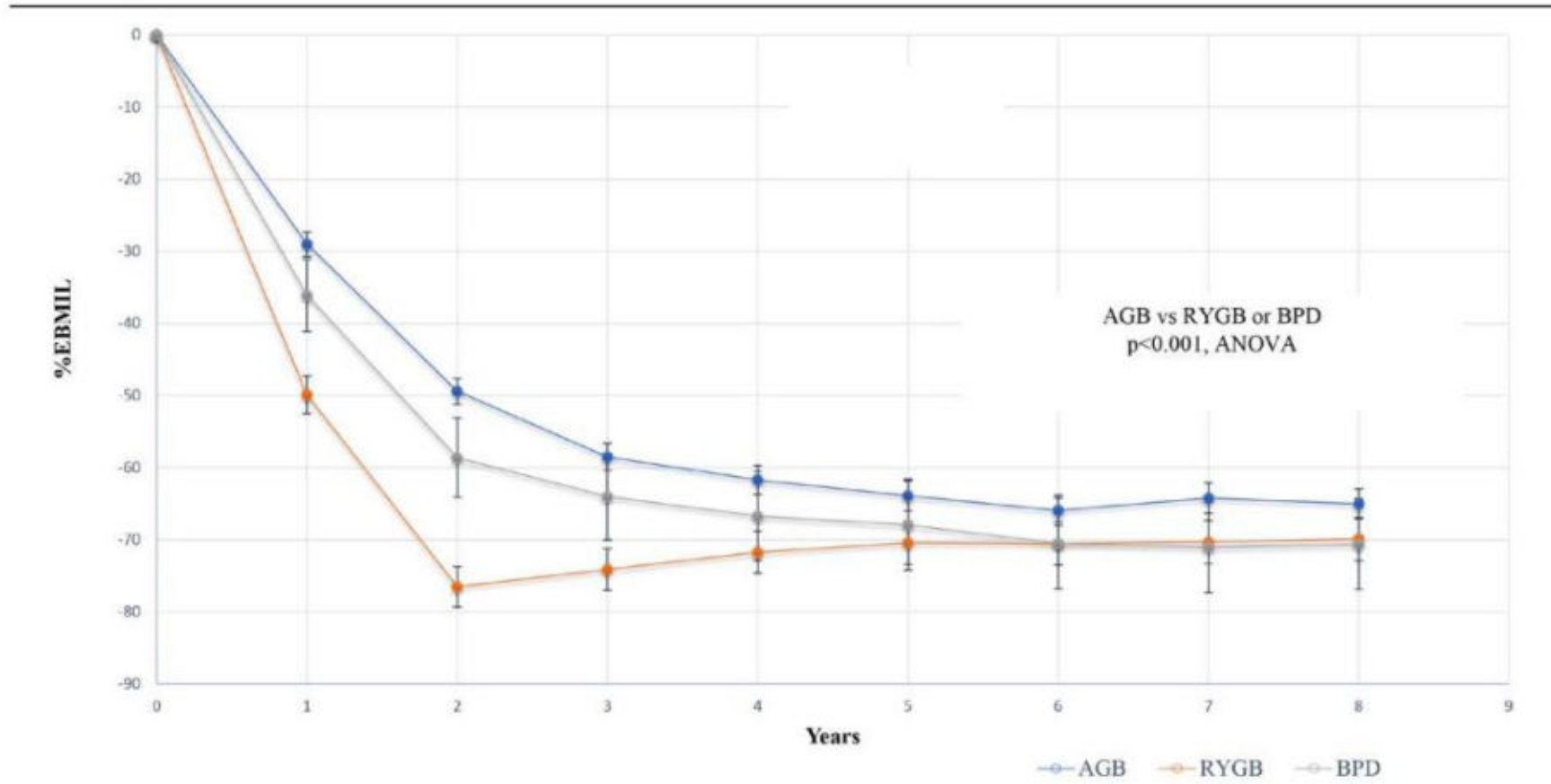
Therapieform	Delta-Körpergewicht	Hba1c < 6.5%
Konservativ	Minus 2.4 kg/m ²	5.3%
Bypass*>Sleeve	Minus 17 kg/m ²	28.6%

* In patients with obesity and T2DM, RYGB may be associated with greater weight loss, better diabetes control, and lower risk of MACE (major adverse cardiovascular events) and nephropathy compared with Sleeve

Diabetes Care 2021;44(11):2552–2563

Effect of different bariatric operations on % excessive BMI lost: 8 Jahres Daten (4/6)

Schritt 3 E



Steffen and Horber Annals of Surgery (2021) 2:e053

Effect of Operation Type on Obesity-Related Comorbidities

Schritt 3 E

in 2157 Bariatric Surgery Patients Followed ≥ 8 Years (5/6)

Effect of Operation Type on Obesity-Related Comorbidities in 2157* Bariatric Surgery Patients Followed ≥ 8 Years²⁶

Comorbidities	Type of Operation	Preoperatively, N (%)	Remission (%)	Improved (%)	No Change or Worse (%)	OR (95% CI)‡	Statistics†
T2D	All patients	629 (29)	53.8	40.8	5.4		
	AGB	285 (23)	45.6	46.5	8.9		
	RGB (vs AGB)	305 (40)	60.9	36.4	2.7	0.5 (0.3–0.8)	$P < 0.001$
	BPD (vs AGB)	39 (25)	62.1	35.1	2.8	0.6 (0.4–0.9)	$P < 0.01$
Hypertension	All patients	1768 (82)	30.1	60	9.9		
	AGB	943 (76)	30.2	57.1	12.7		
	RYGB (vs AGB)	686 (90)	30.7	62.6	6.6	NS	NS
	BPD (vs AGB)	139 (90)	25.6	66.9	7.2	0.6 (0.4–0.9)	$P < 0.01$
Dyslipidemia	All patients	1590 (74)	62.8	29.2	7.9		
	AGB	918 (72)	63.1	28.4	8.5		
	RGB	555 (73)	65	29.4	5.7	NS	NS
	BPD (vs AGB, RYGB)	117 (84)	51.2	35.1	13.7	0.6 (0.4–0.9)	$P < 0.01$
Esophagitis	All patients	590 (27)	42.7	NA	NA		
	AGB	359 (29)	35.1	NA	NA		
	RGB (vs AGB)	191 (25)	56.1	NA	NA	2.4 (1.3–4.2)	$P = 0.003$
	BPD (vs AGB)	40 (26)	48.1	NA	NA	NS	NS
Osteoarthritis	All patients	1729 (80)	35	31.5	33.5		
	AGB	973 (78)	38.1	29	32.9		
	RGB (vs AGB)	632 (83)	30.8	35.2	33.9	NS	NS
	BPD (vs AGB)	124 (80)	32.4	31.5	36.3	NS	NS

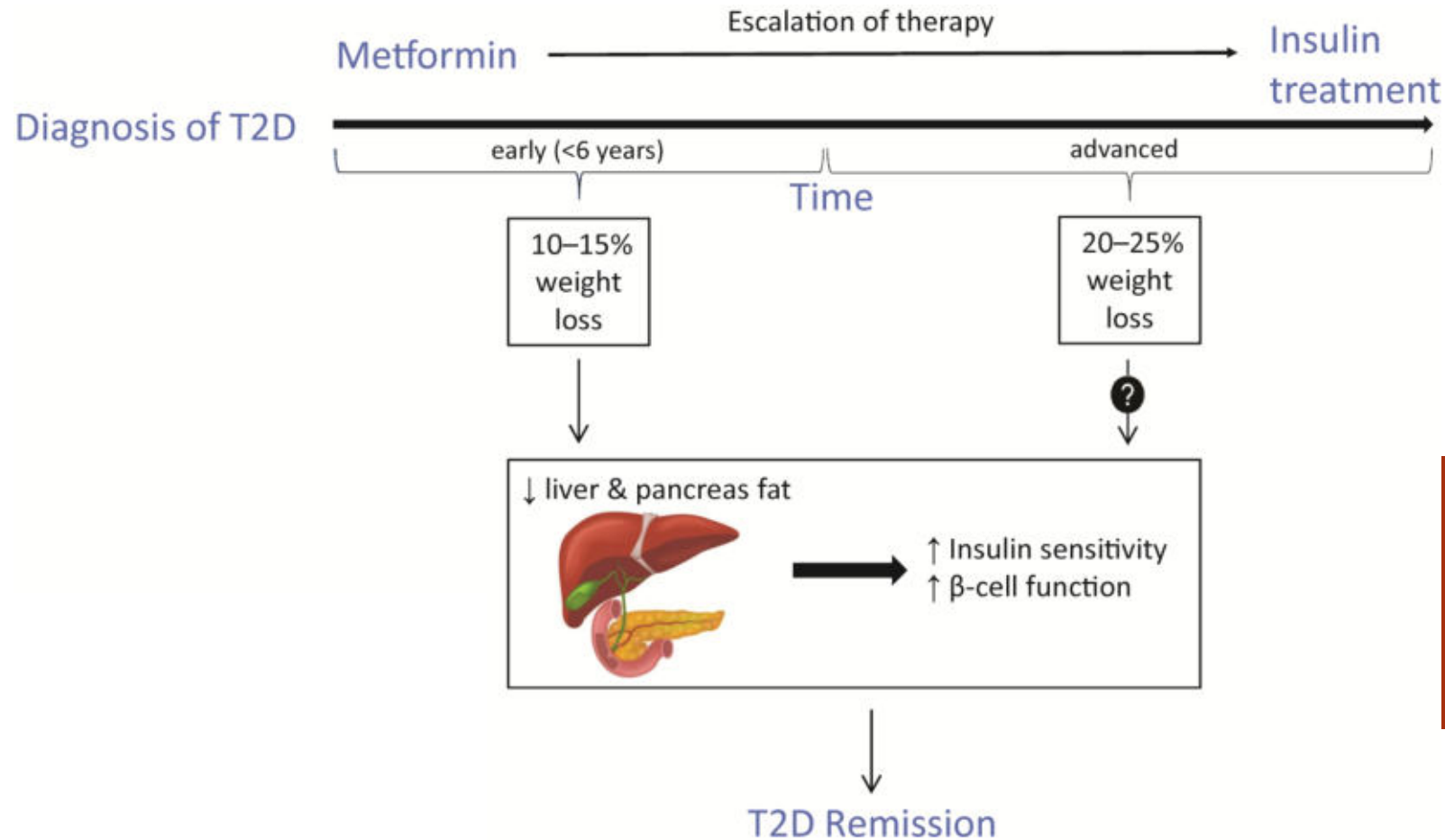
Steffen and Horber Annals of Surgery (2021) 2:e053

Doppelt so hohe Diabetes Remissionsrate wie in der
Literatur beschrieben dank Verhinderung erneute Gewichtszunahme




Remission T2D nach Bypass (6/6)

Schritt 3 F



Predictors of T2D Remission:

- 1 Age
- 2 Baseline HbA1c
- 3 Number of diabetes medications
- 4 Insulin use
- 5 Duration of T2D

Diabetes Care. 2021;45(1):28-30. doi:10.2337/dci21-0041 

DiaRem (Diabetes Remission Score)

Schritt 3 F

Variable	Score
Age <yr)	
< 40	0
40-49	1
50-59	2
>60	3
Hba1c (%)	
< 6.5	0
6.5-6.9	2
7.0-8.9	4
>9.0	6
Other diabetes drugs	
No sulfonylureas or insulin-sensitizing agents other than metformin	0
Sulfonylureas and insulin-sensitizing agents other than metformin	3
Treatment with insulin	
No	0
Yes	10
Overall score (sum of the components)	0-22
Probability of remission in each DiaRem score subgroup	
0-2	87 (83-90)
3-7	66 (61-70)
8-12	32 (24-40)
13-17	16 (12-21)
18-22	5 (0-8)

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!