



INSTITUTE FOR CLINICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

# **Kardiometabolismus**

-

# **Neue Therapieansätze**

**Prof. Andreas Pfützner, MD, PhD**  
**IKFE - Institut für klinische Forschung und Entwicklung**  
**Mainz**

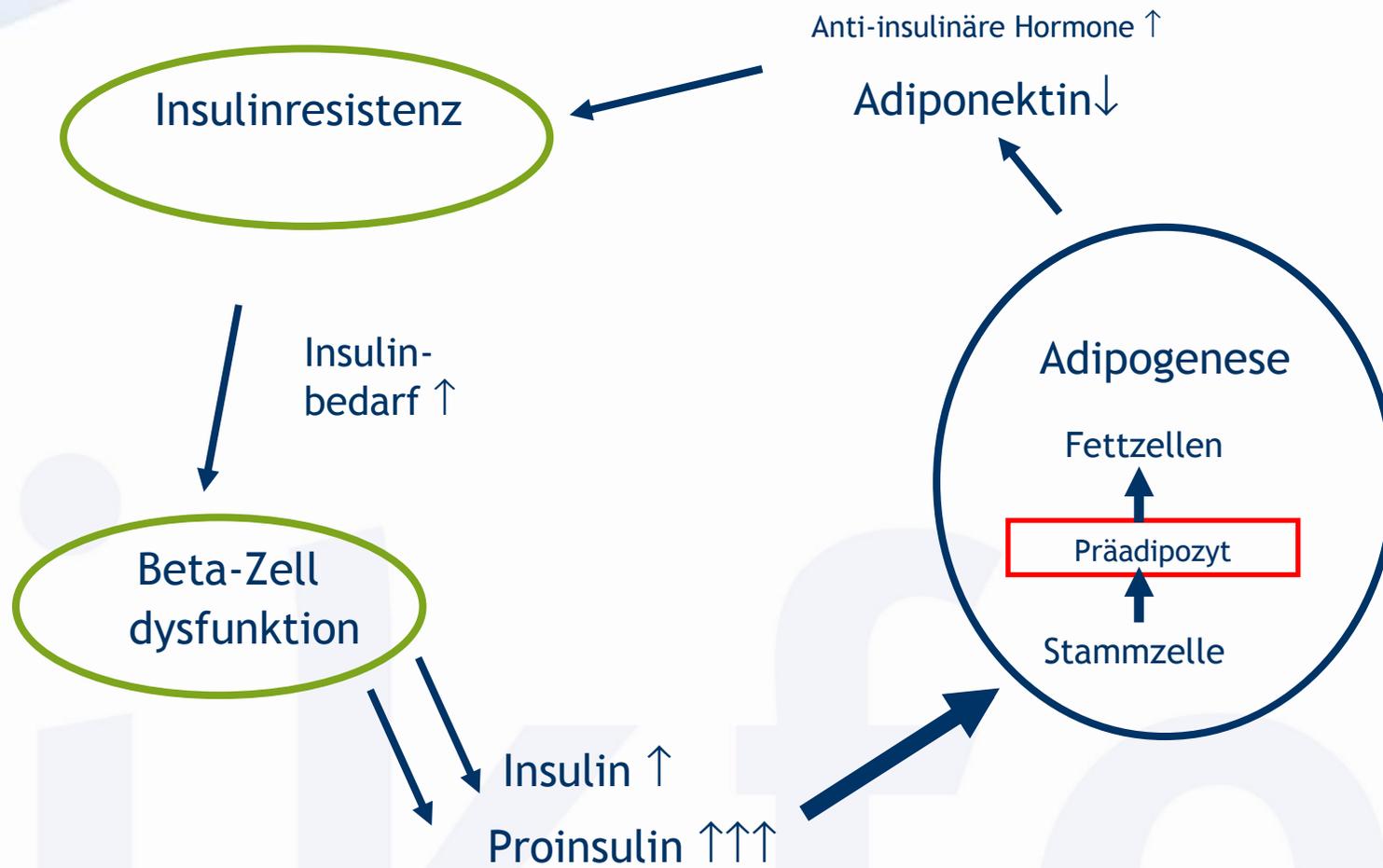
**HbA1c < 6,5 %**

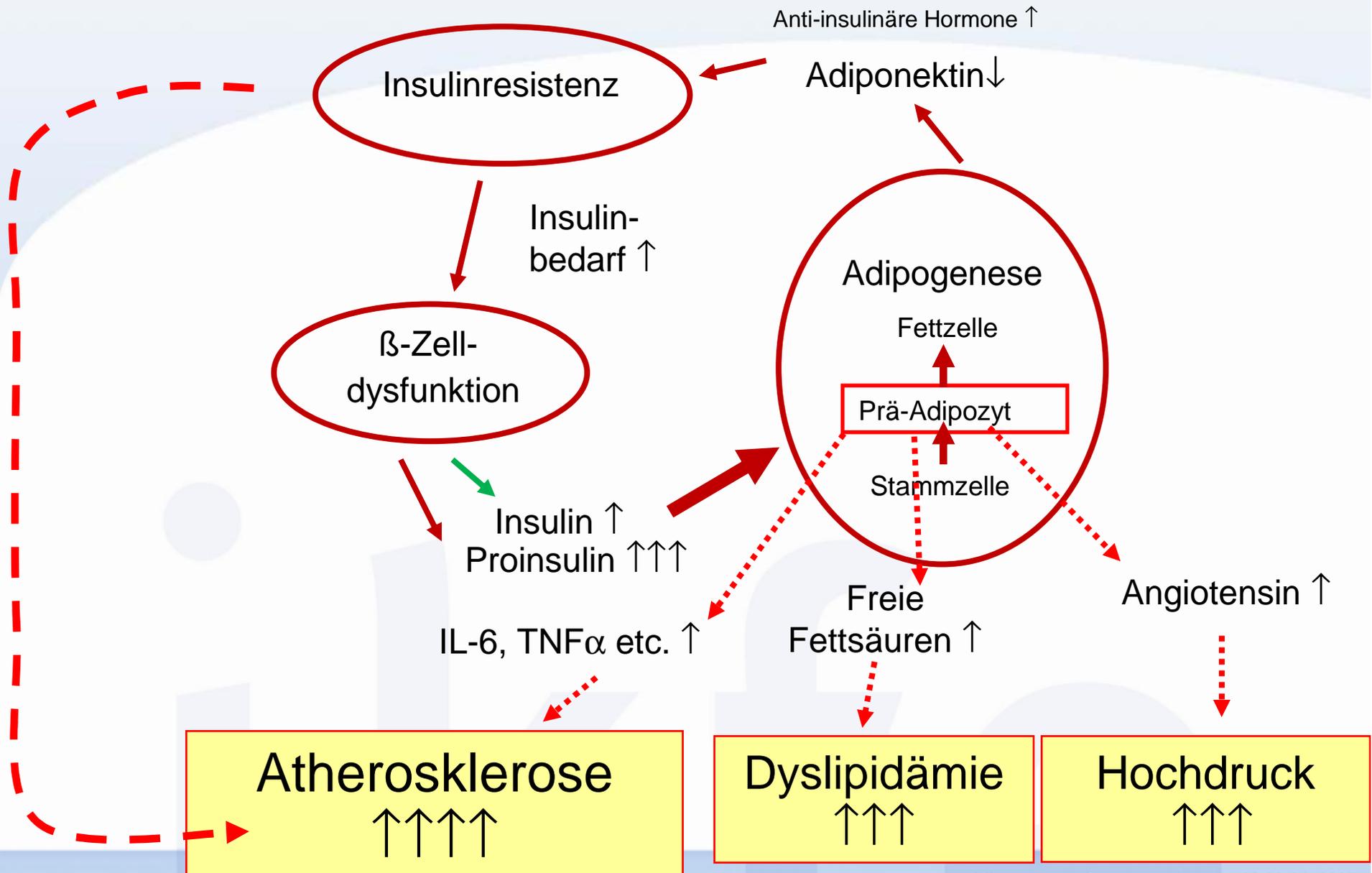
Vermeiden des Auftretens oder der Progression von  
Sekundärkomplikationen

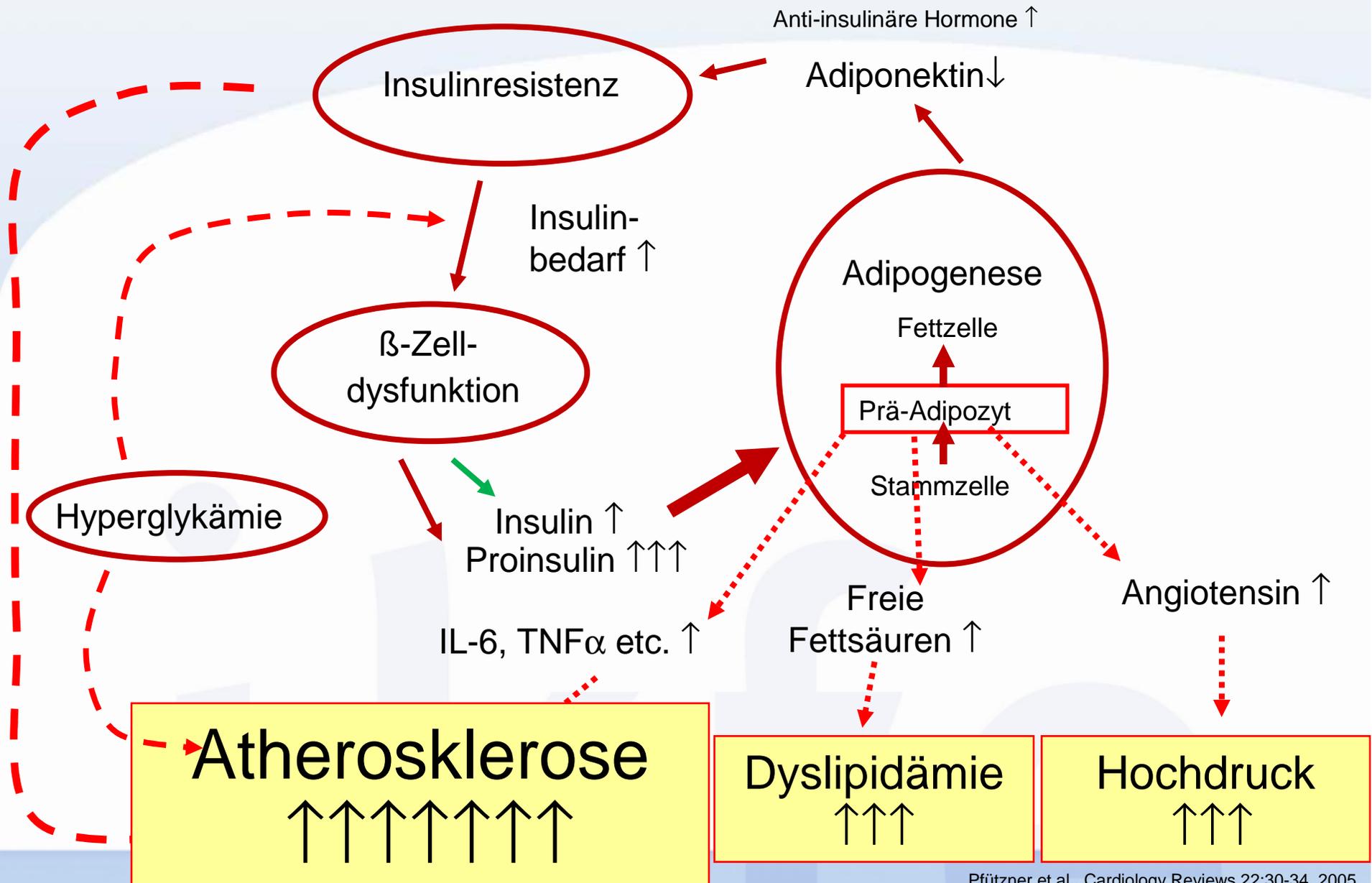
# Ergebnisse wichtiger Outcome-Studien bei DM Typ 2

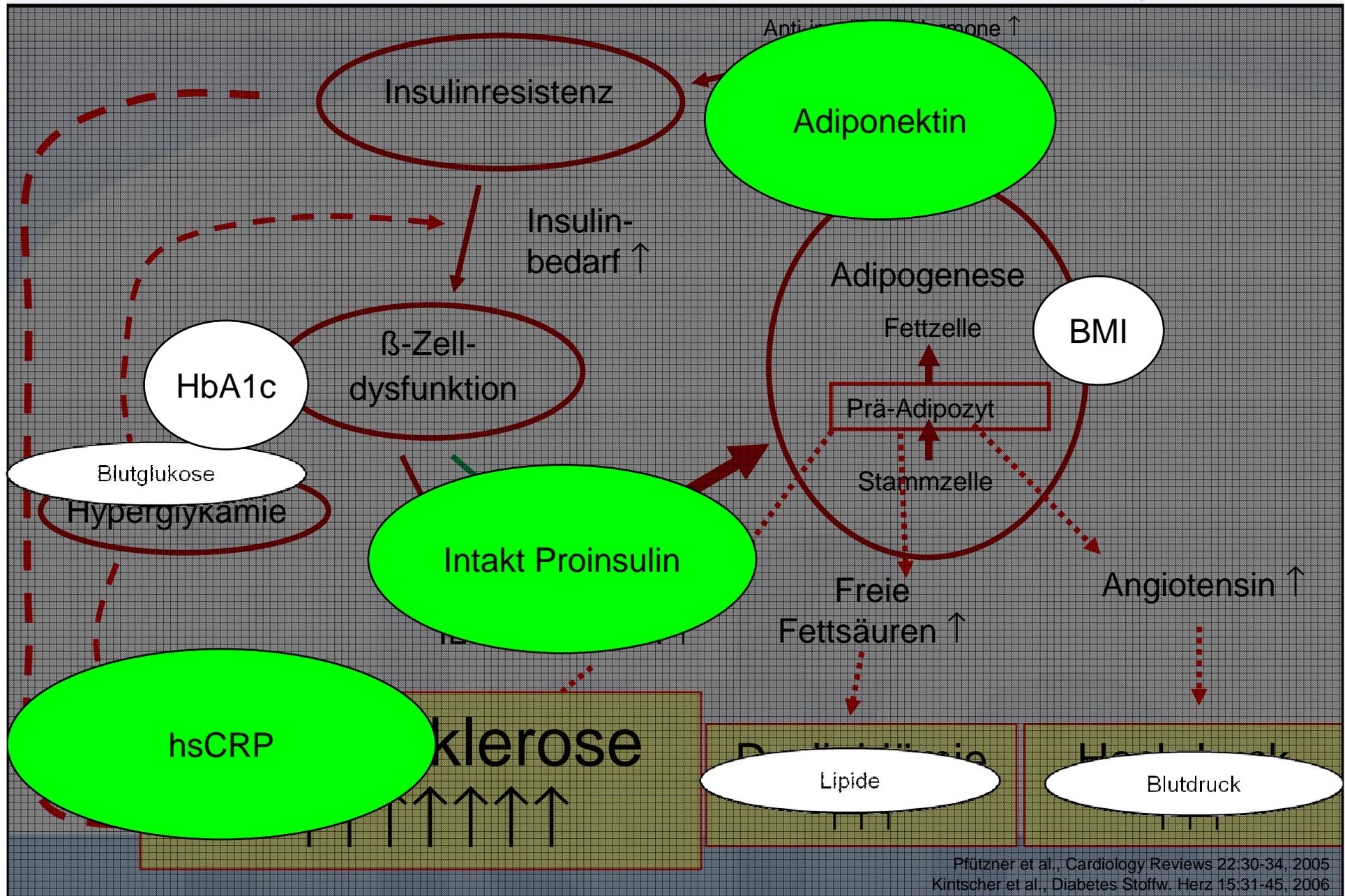


| Ergebnis<br>(Intensiv vs. Standard) | ACCORD                         | ADVANCE       | VADT          |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|
| HbA1c (%) am Studienende            | 6,4 vs. 7,5*                   | 6,4 vs. 7,0*  | 6,9 vs. 8,4*  |
| Gesamtmortalität (%)                | 5,0 vs. 4,0*                   | 8,9 vs. 9,6   | n. a.         |
| Kardiovaskuläre Mortalität          | 2,6 vs. 1,8*                   | 4,5 vs. 5,2   | 2,1 vs. 1,7   |
| Nichttödlicher Herzinfarkt          | 3,6 vs. 4,6*                   | 2,7 vs. 2,8   | 6,1 vs. 6,3   |
| Nichttödlicher Schlaganfall         | 1,3 vs. 1,2                    | 3,8 vs. 3,8   | n. a.         |
| Schwere Hypoglykämien<br>(%/Jahr)   | 3,1 vs. 1,0*                   | 2,7 vs. 1,5*  | 21,1 vs. 9,7* |
| Gewichtszunahme (kg)                | 3,5 vs. 0,4<br>(28 % > 10 kg)* | 0,0 vs. -1,0* | BMI +2/+1     |
| Raucher (%)                         | 10 vs. 10                      | 8 vs. 8       | 10            |

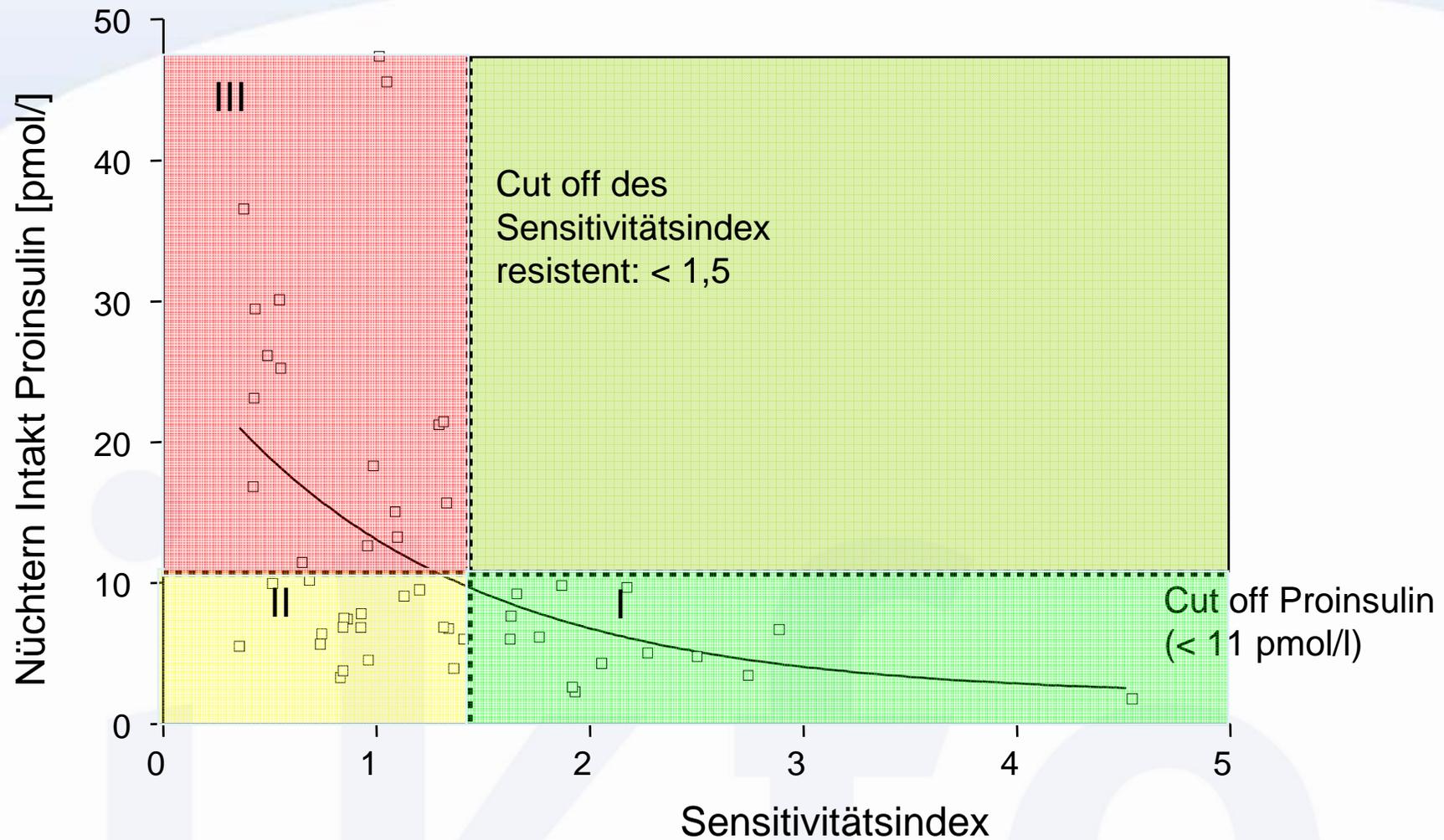




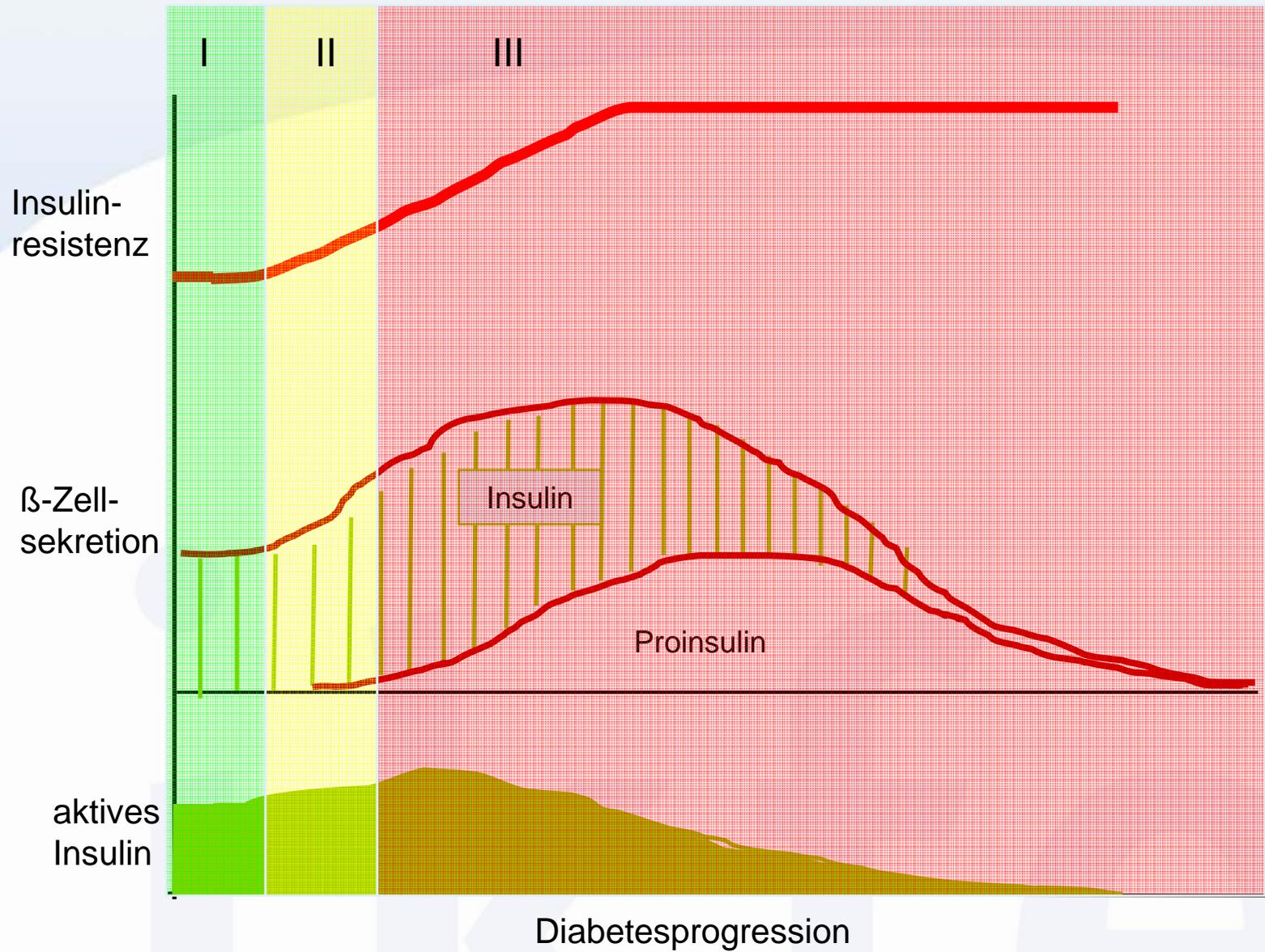




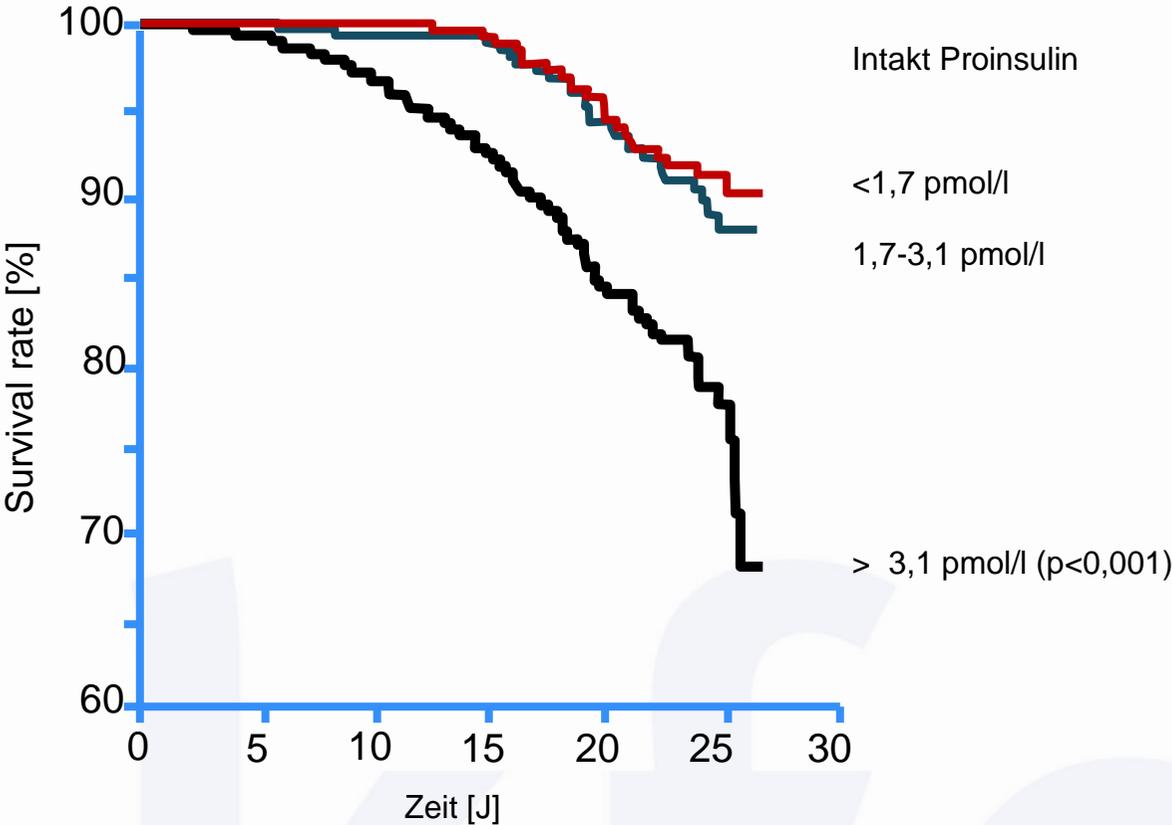
Intakt Proinsulin (nüchtern) ist ein hochspezifischer Indikator der Insulinresistenz



# Pathophysiologische Stadieneinteilung des Typ 2 Diabetes



# Proinsulin und Koronarrisiko



Nicht-diabetische Männer, n = 874, Beobachtungsdauer: 26,7 Jahre  
Haupttodesursachen: Schlaganfall und Herzinfarkt

Morgendlicher Nüchternwert

iPI < 11 pmol/l:

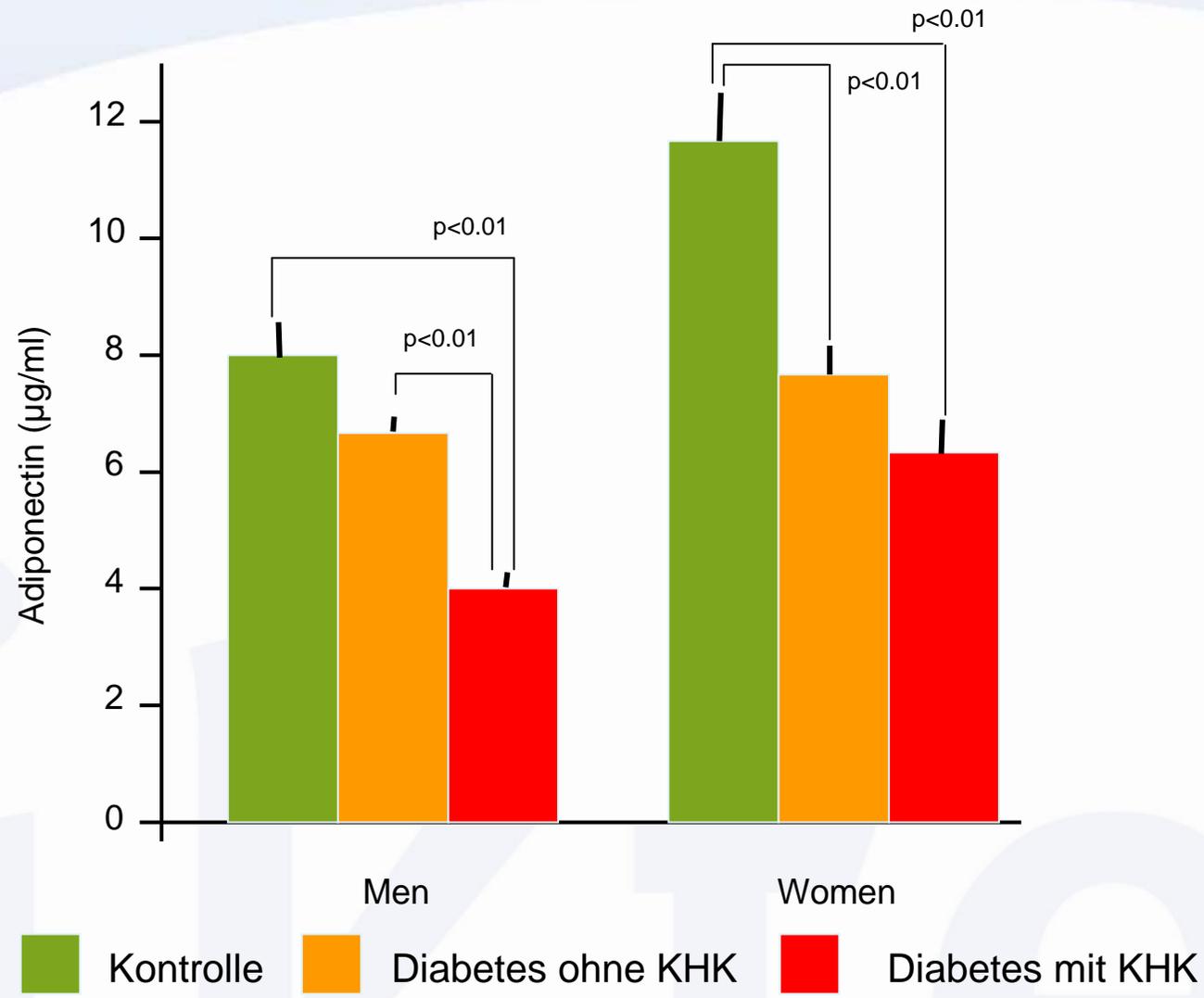
keine schwere  $\beta$ -Zelldysfunktion  
(Insulinresistenz trotzdem möglich -> HOMA)  
→ **niedrigeres Risiko**

iPI > 11 pmol/l:

$\beta$ -Zelldysfunktion mit klinisch  
relevanter Insulinresistenz  
→ **hohes Risiko**

Die Therapie sollte zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos nicht nur den Blutzucker sondern auch die Proinsulinspiegel senken

# Plasma Adiponektinspiegel und KHK



Morgendliche Nüchternspiegel

Adiponektin > 10 mg/l:

**niedriges Risiko**

Adiponektin: 7 – 10 mg/l:

**moderates Risiko**

Adiponektin < 7 mg/l:

**hohes Risiko**

Die Therapie sollte neben der Verbesserung der Blutzuckerwerte auch zu einem Anstieg des Adiponektins führen

Viele epidemiologische Studien haben belegt, dass CRP im Normbereich (< 10 mg/l) ein wertvoller Indikator für die chronisch-systemische Inflammation und das Arterioskleroserisiko ist

|              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| 0 – 1 mg/l:  | <b>niedriges Risiko</b>           |
| 1 – 3 mg/l:  | <b>moderates Risiko</b>           |
| 3 – 10 mg/l: | <b>hohes Risiko</b>               |
| > 10 mg/l:   | <b>unspezifische Inflammation</b> |

Die Therapie sollte neben der Verbesserung der Blutzuckerwerte auch zu einem Abfall des hsCRP führen

## IRIS II

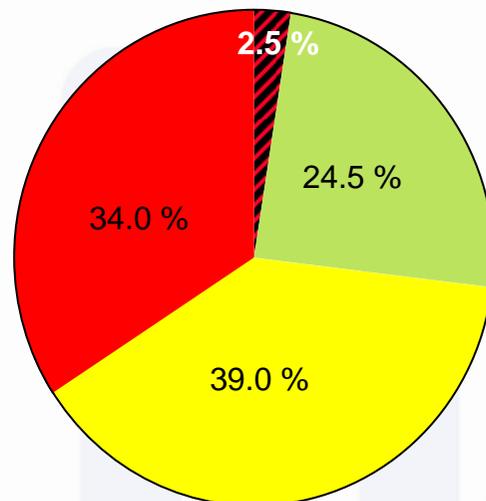
4265 Patienten

Alter:  $64 \pm 11$  J.

Diabetesdauer:  $5 \pm 6$  J.

HbA1c:  $6,8 \pm 1,3$  %

BMI:  $30,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>



Stage I



Stage II



Stage IIIa



Stage IIIb



## SET2D

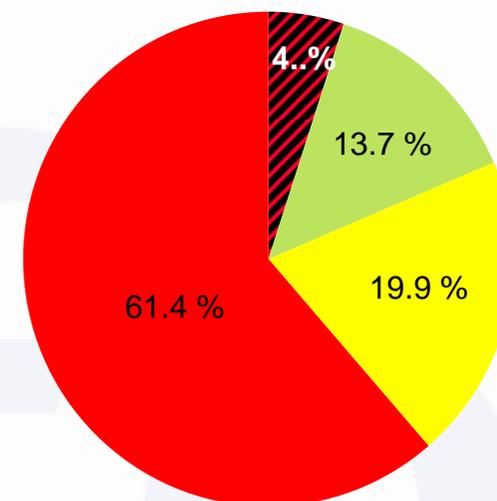
532 Patienten

Alter:  $57 \pm 9$  J.

Diabetesdauer:  $7 \pm 6$  J.

HbA1c:  $8,4 \pm 1,4$  %

BMI:  $32,5 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>



Orale Monotherapie

Orale Kombi-  
Therapie

Insulintherapie

Bei BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>  
Metformin

**Metformin +  
Sulfonylharnstoff**

Insulin

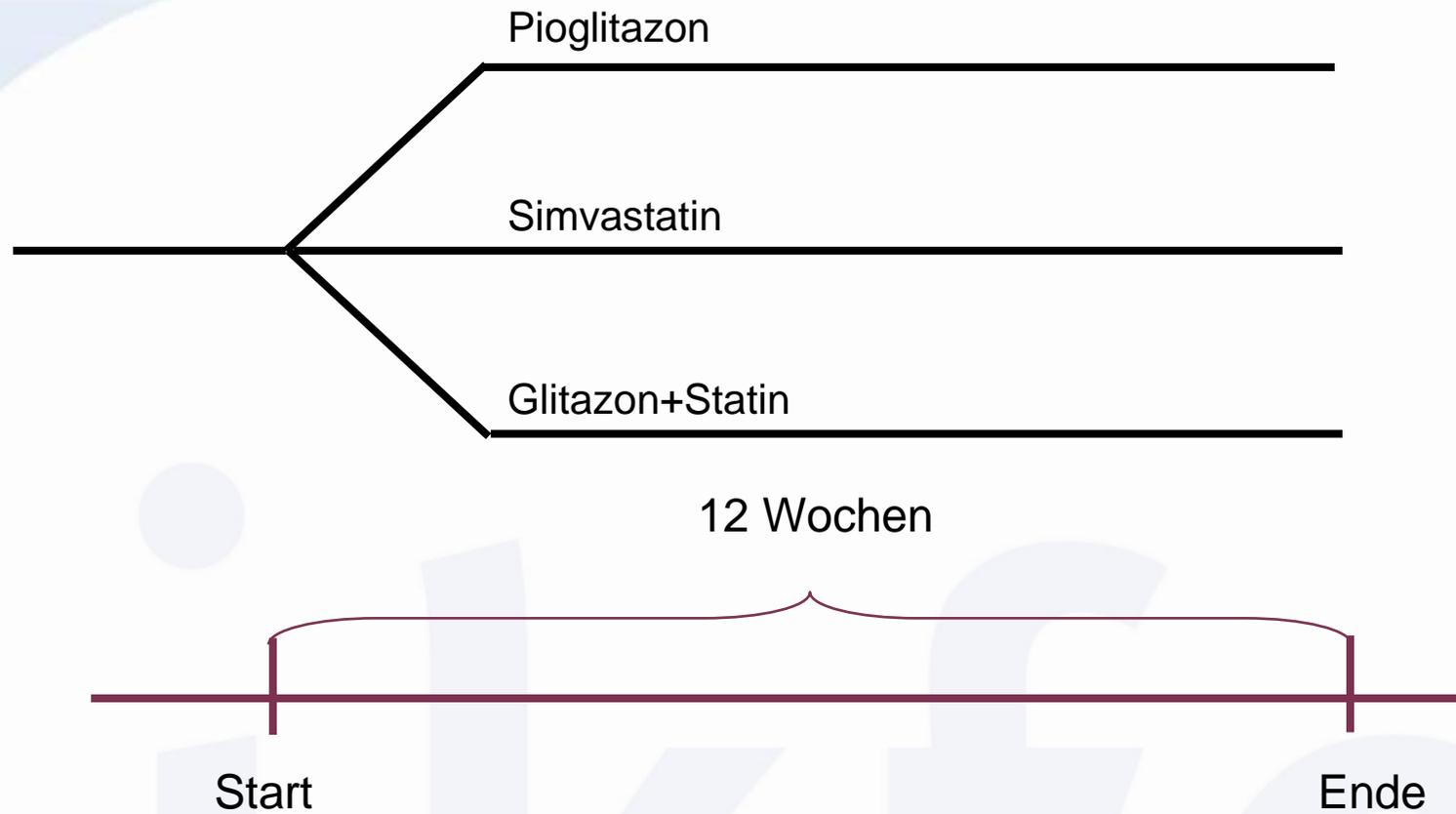
Bei BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>  
Sulfonylharnstoff

(ggfs. + OAD)

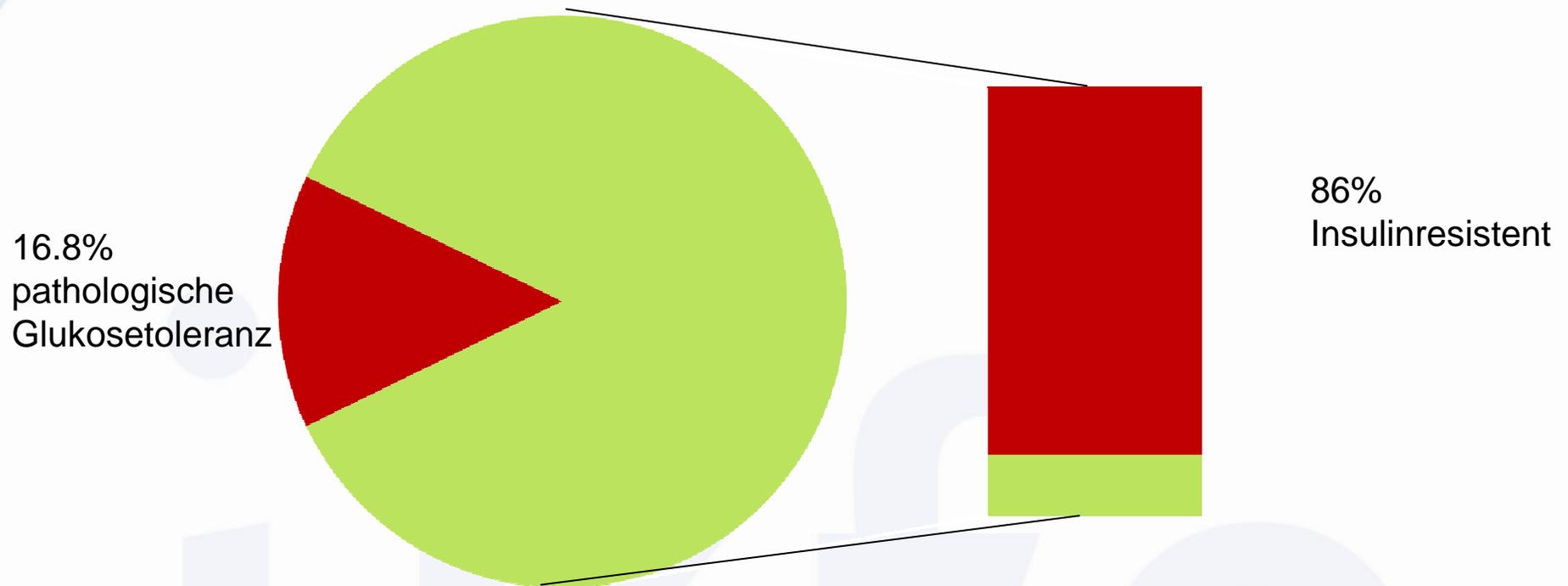
Gesunde und angepasste Ernährung

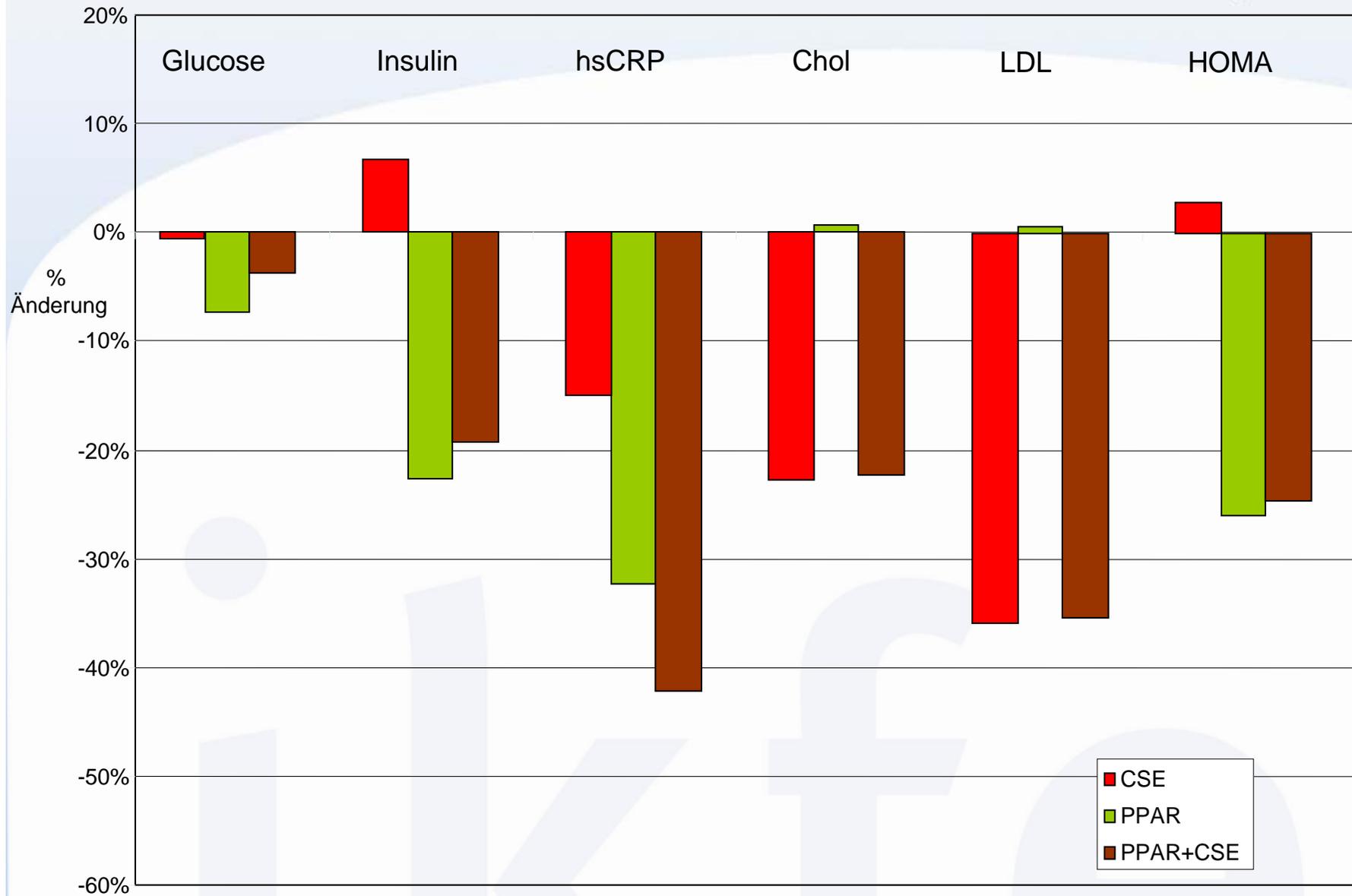
Bewegung & Sport, ggfs. Gewichtsreduktion

Nicht-Diabetiker erhöhtem Arterioskleroserisiko (hsCRP: 1-10 mg/L; n = 127)



Anteil insulinresistenter Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ohne manifesten Diabetes mellitus

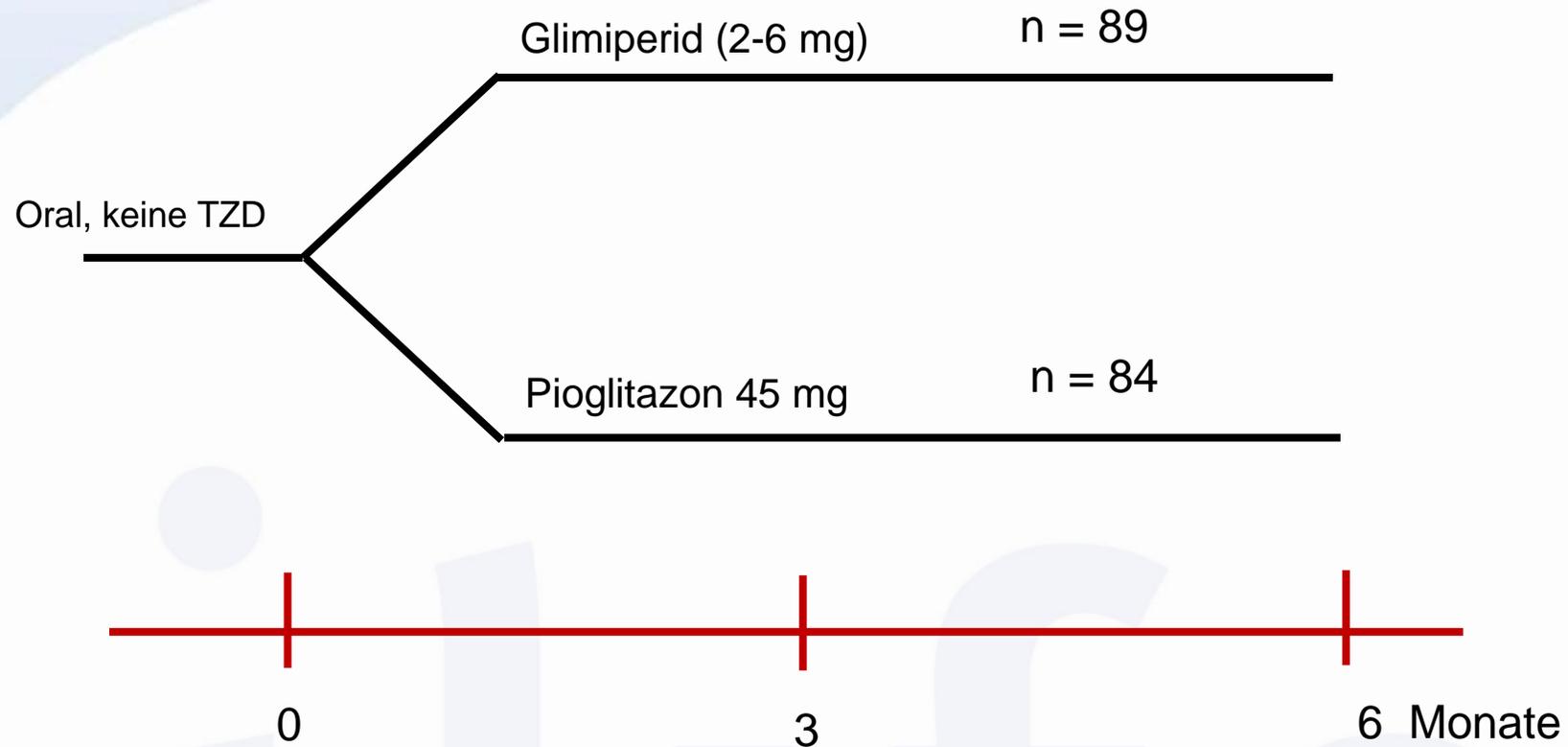






Gesunde und angepasste Ernährung

Bewegung & Sport, ggfs. Gewichtsreduktion

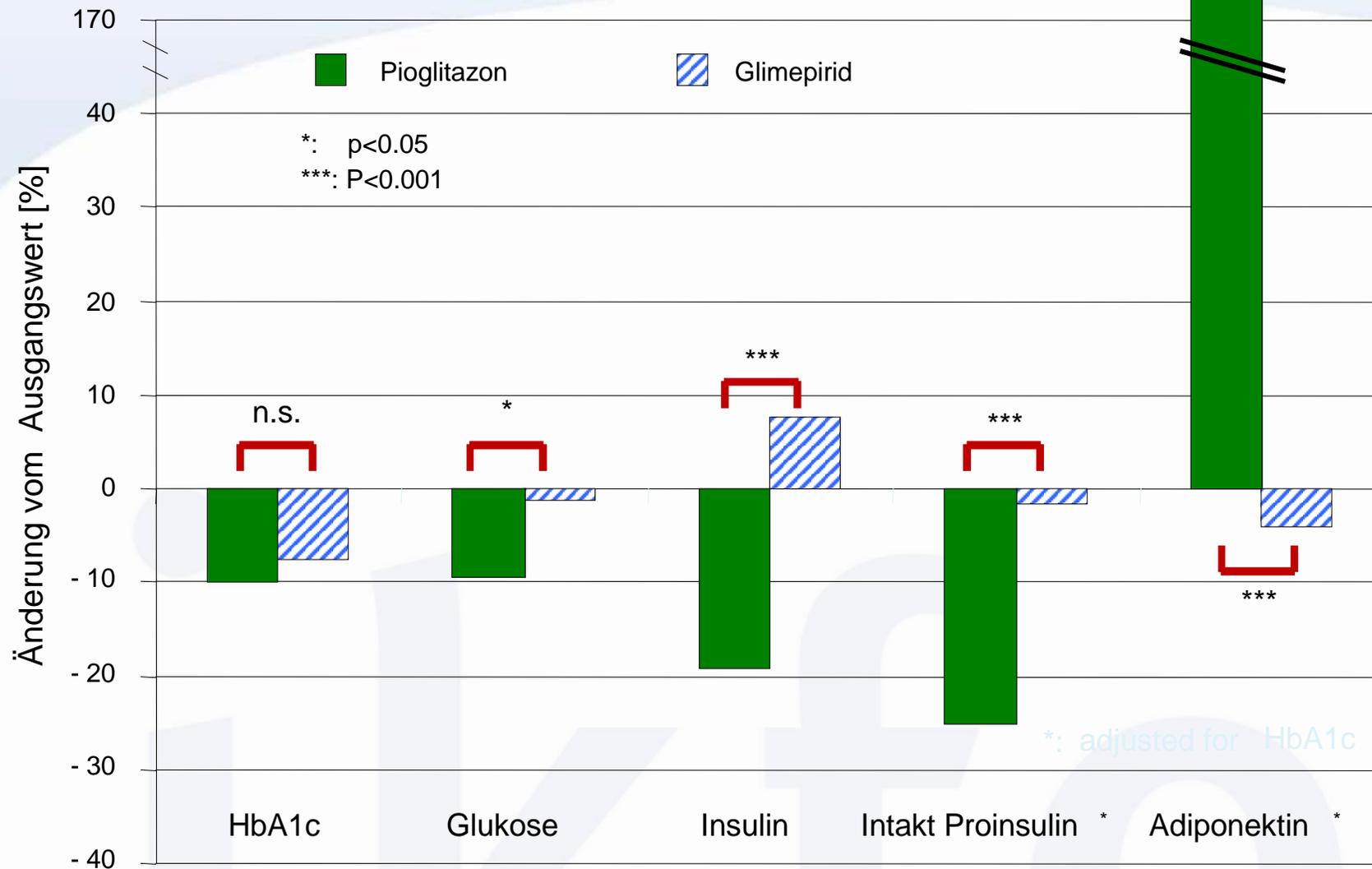


Langenfeld et al., Circulation 111:2525-2531, 2005  
Pfützner et al., J. Am. Coll. Cardiol. 45:1925-1931, 2005  
Pfützner et al., Horm. Metab. Res. 37:510-515, 2005  
Forst et al., Microcirculation 12:543-550, 2005

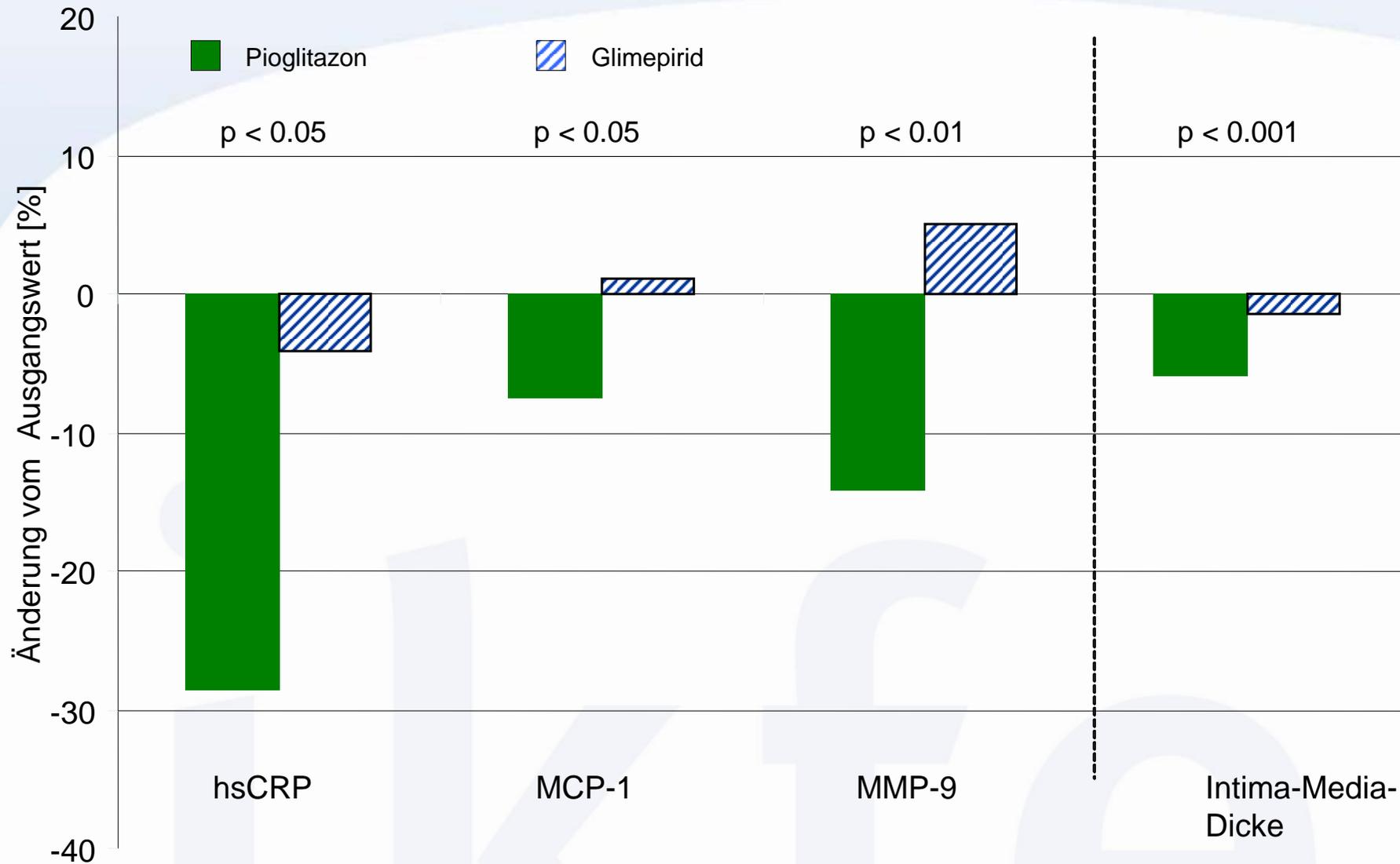
# Pioneer-Studie: Metabolische Marker



% Change from baseline to endpoint (6 months; n = 173)



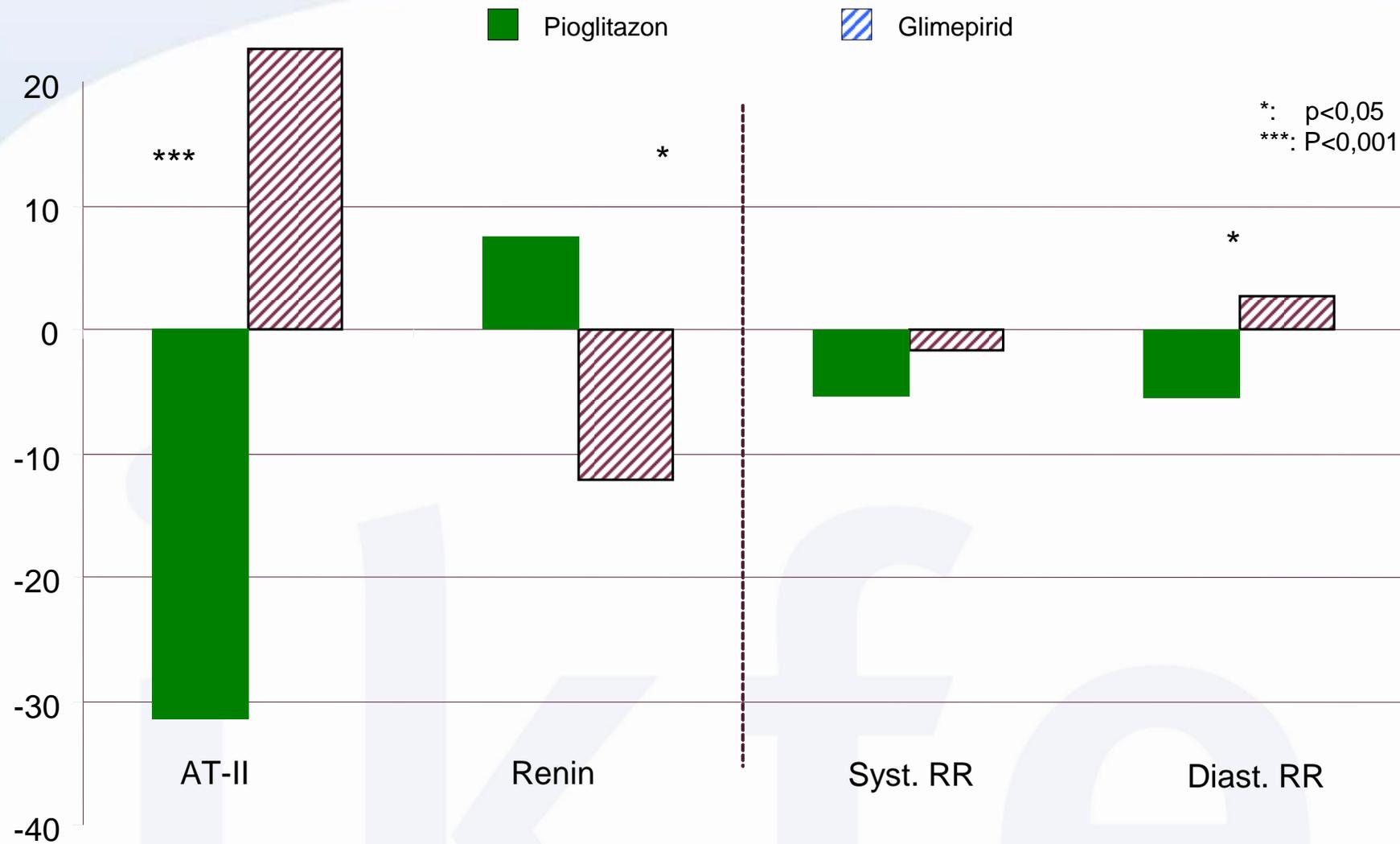
# Pioneer-Study: kardiovaskuläre Risikomarker



# Die PIONEER-Studie



% Veränderung nach 6 Monaten (n = 173)

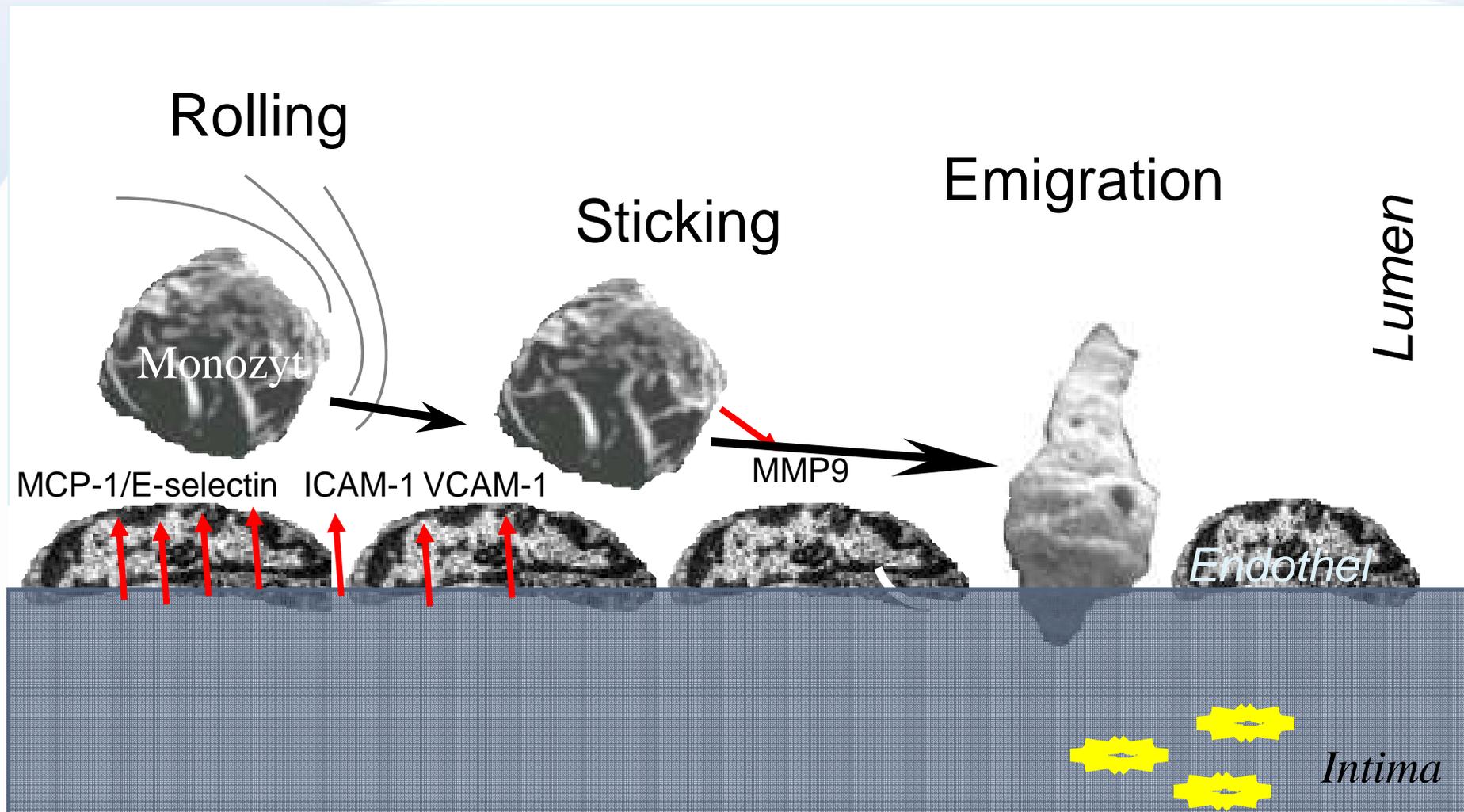


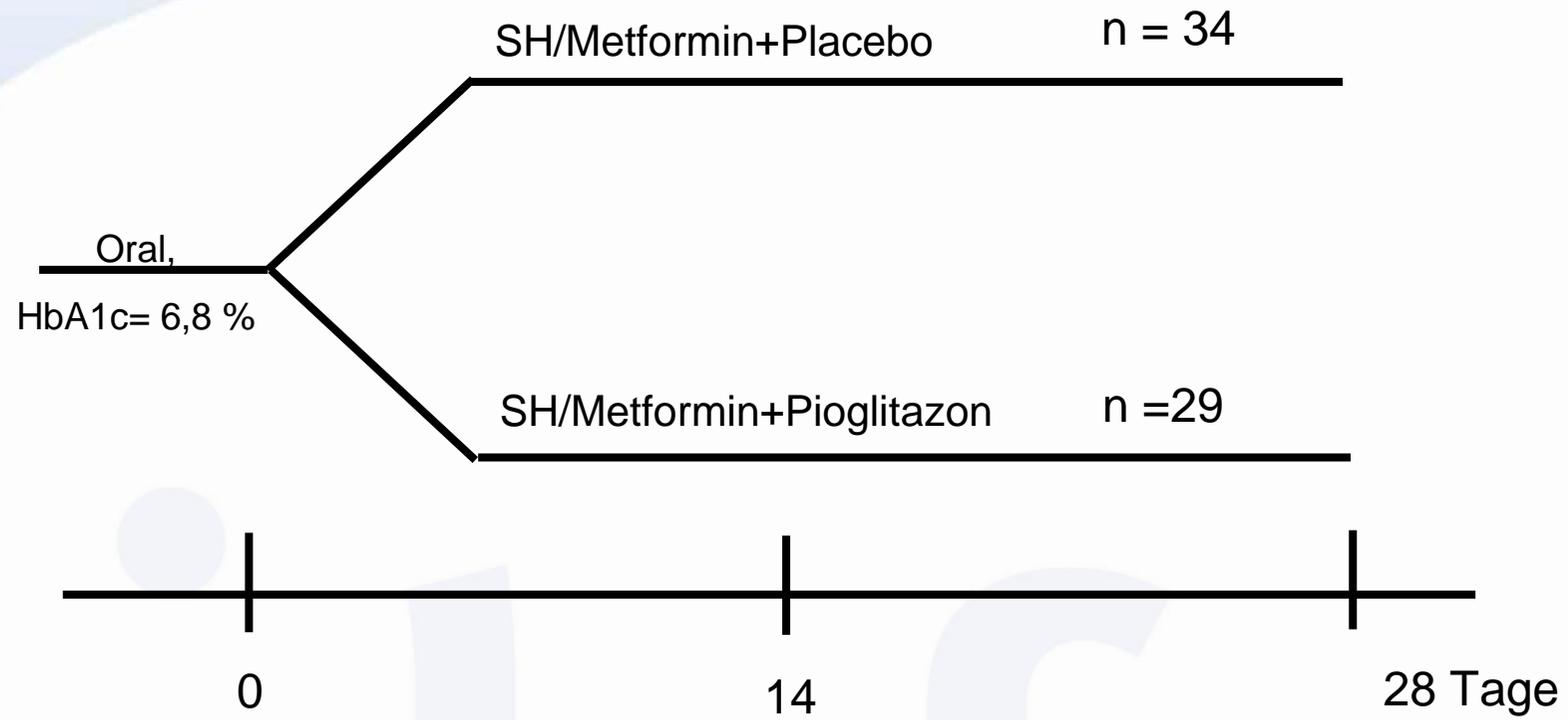


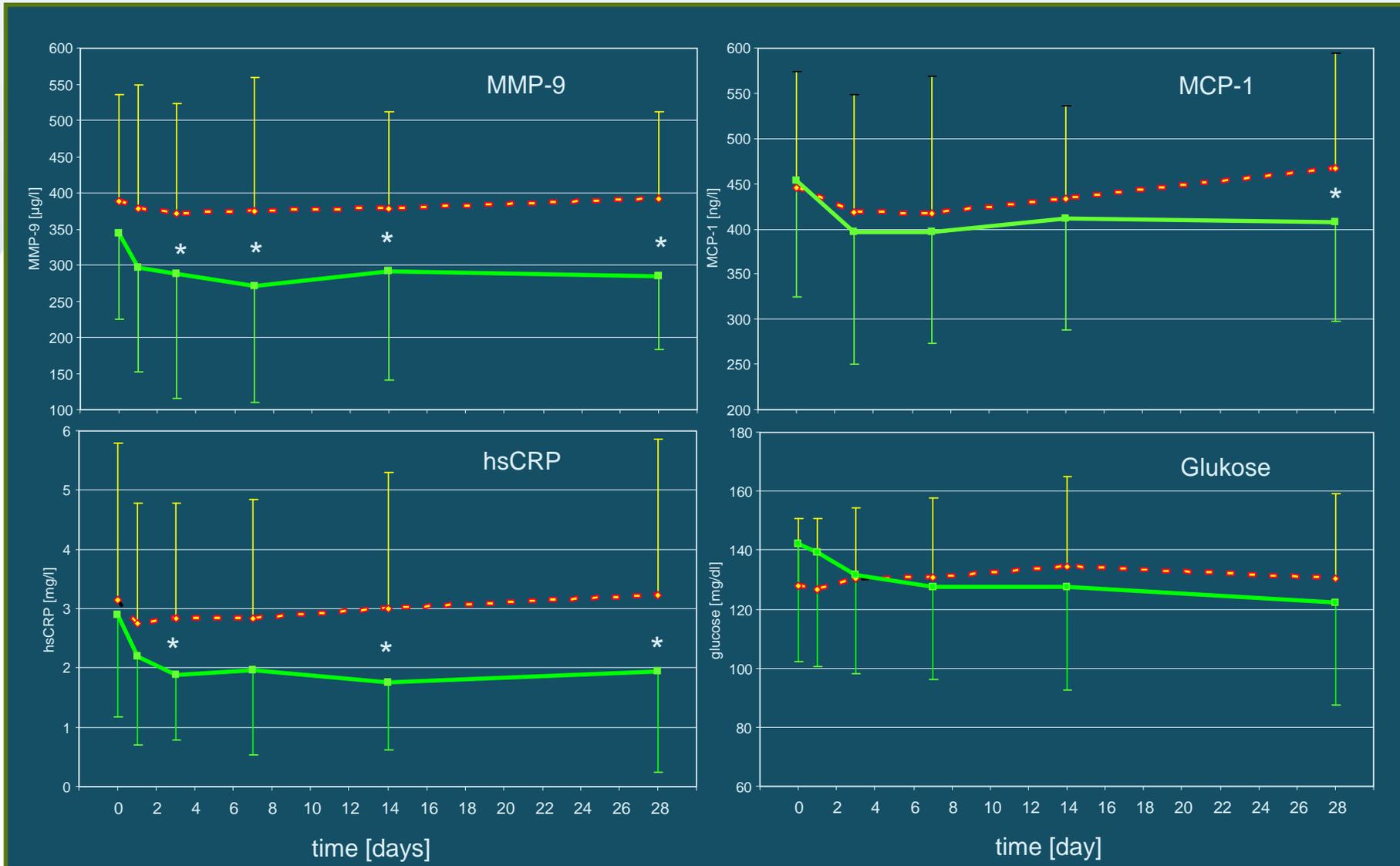
Gesunde und angepasste Ernährung

Bewegung & Sport, ggfs. Gewichtsreduktion

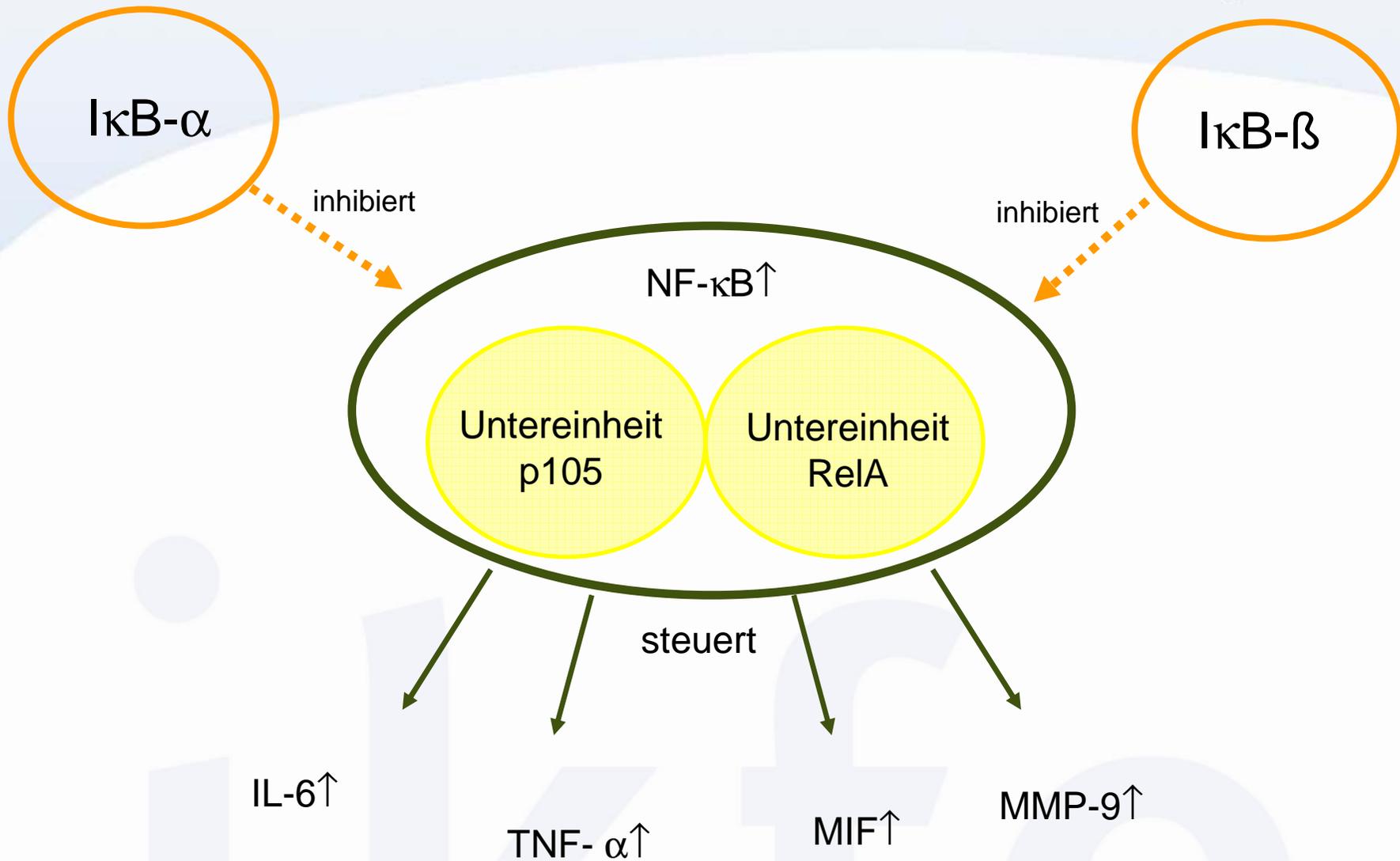
# Hyperglykämie/oxidativer Stress







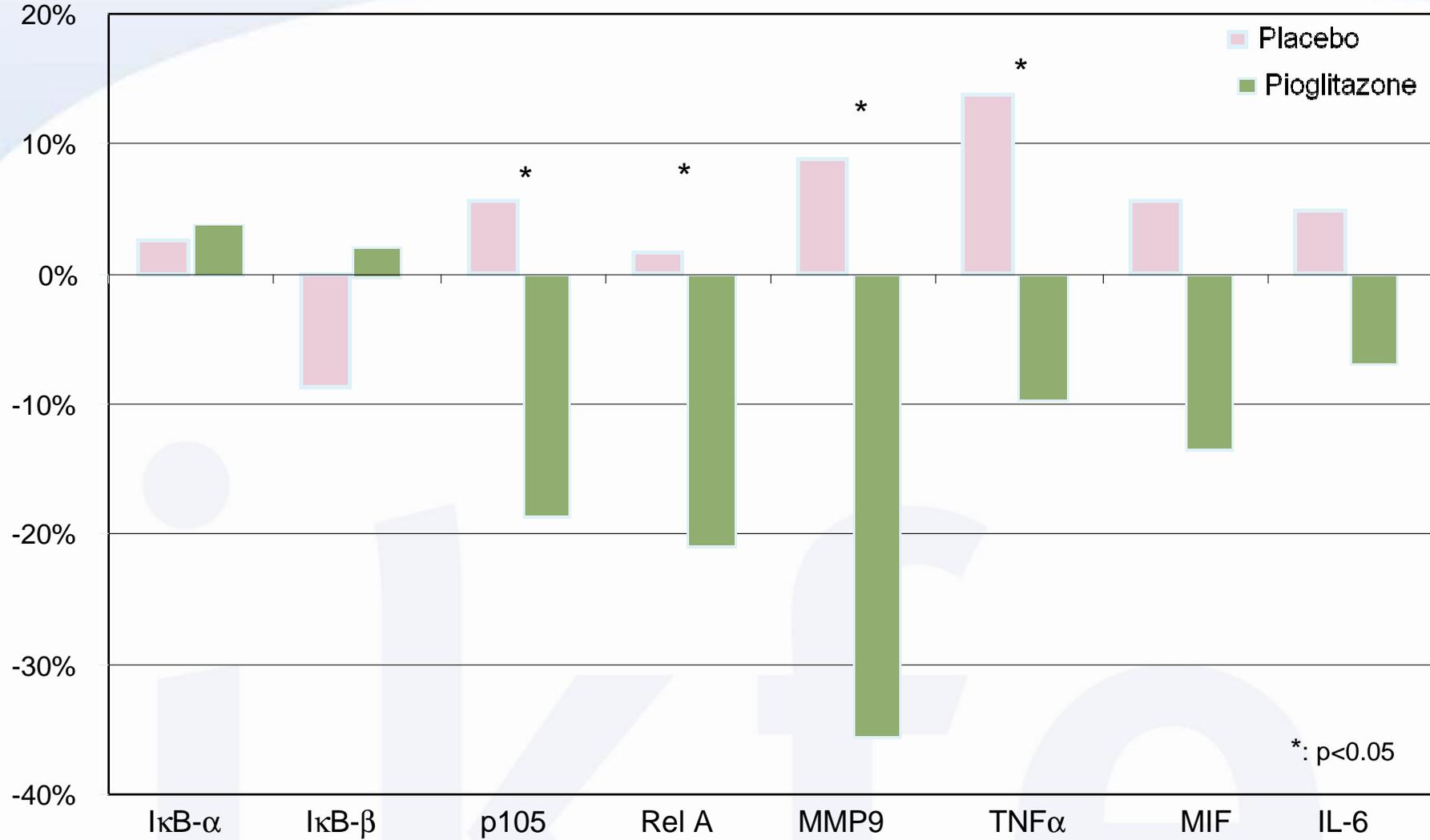
—■— pioglitazone   
 - - -■- - - placebo   
 \* :  $p < 0.05$



# PioCard: Aktivierungsgrad der Monozyten



% change of mRNA expression from baseline

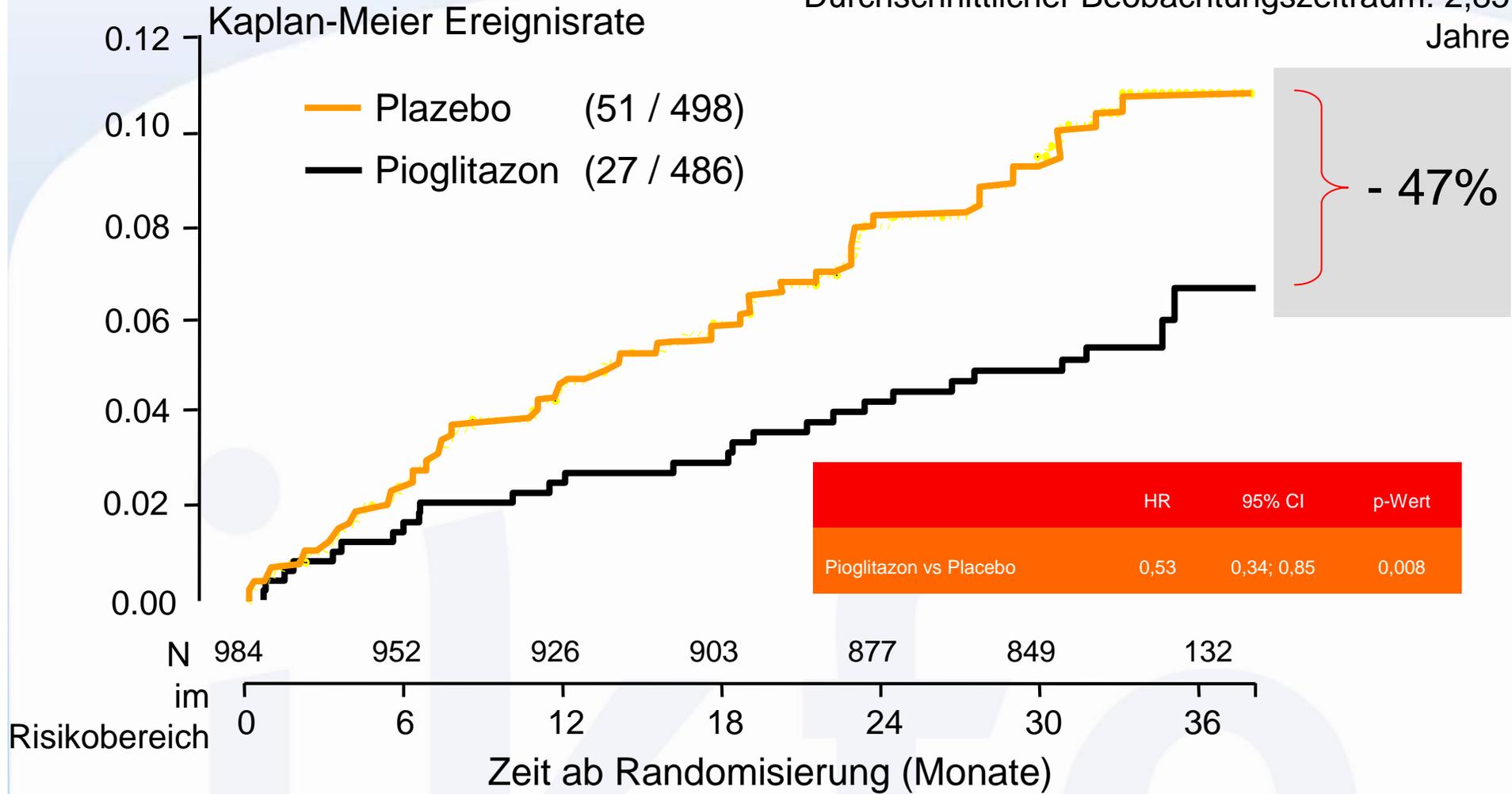


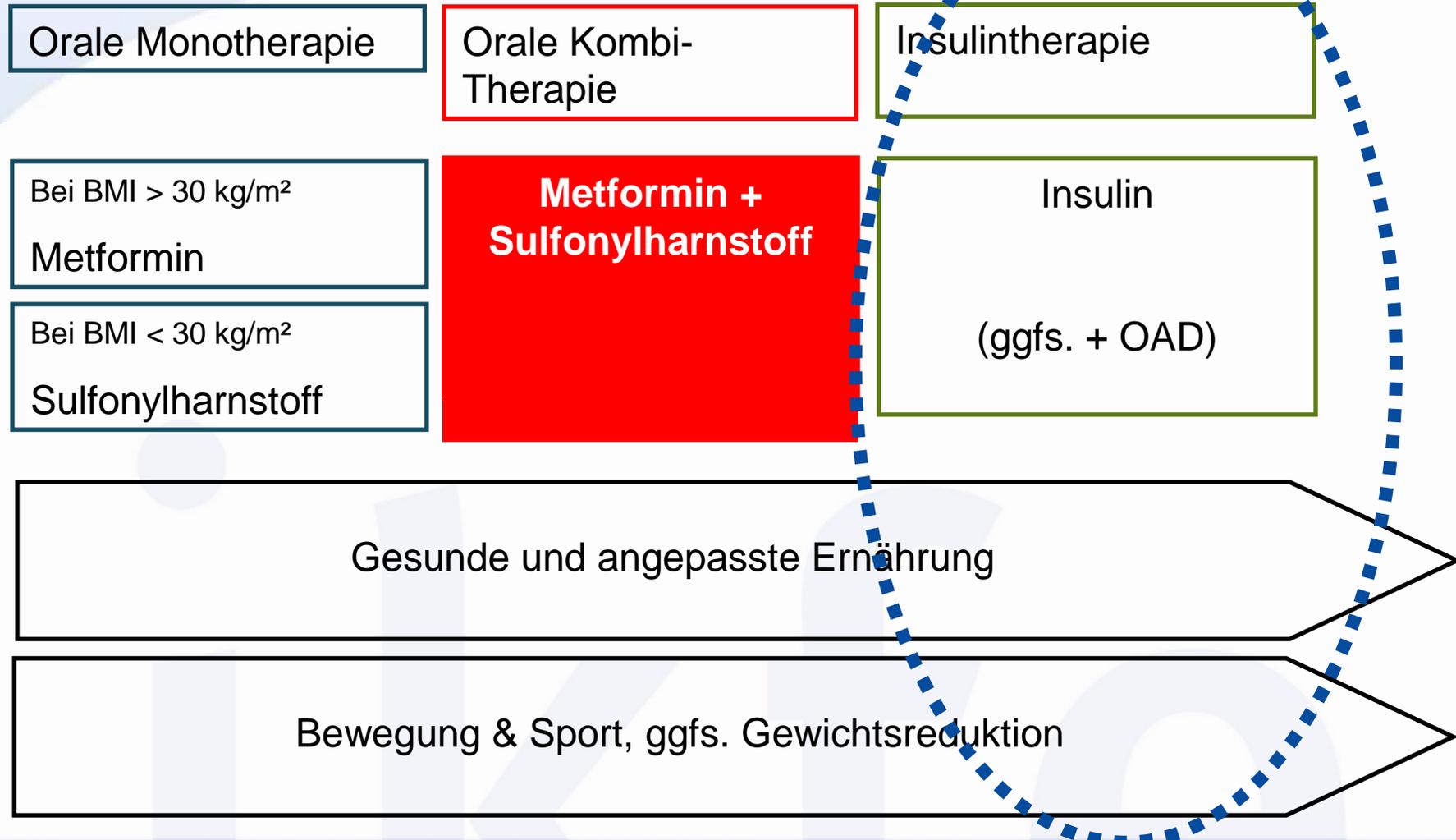
\*: p<0.05

Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Schlaganfalls

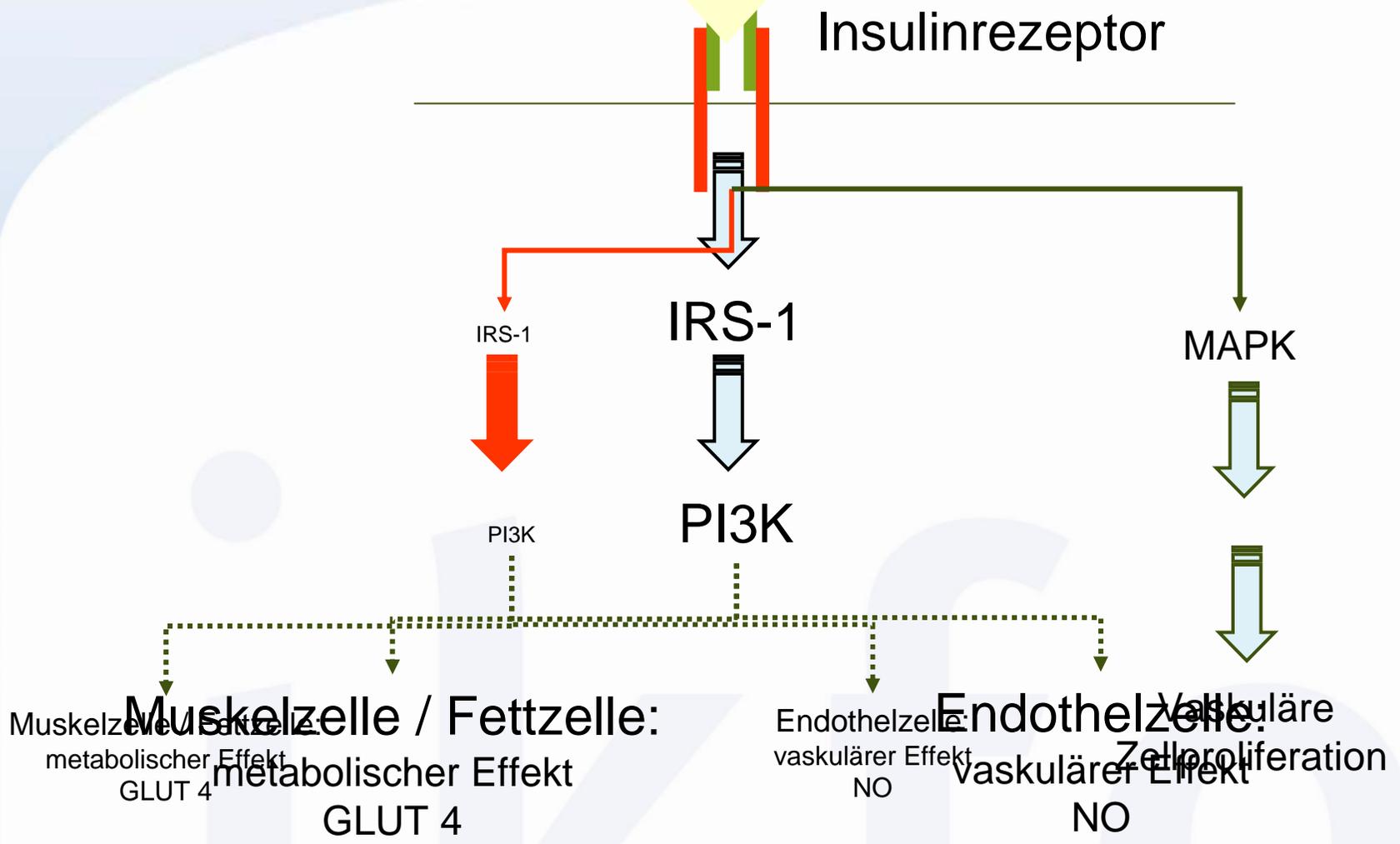
Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum: 2,85 Jahre

Kaplan-Meier Ereignisrate

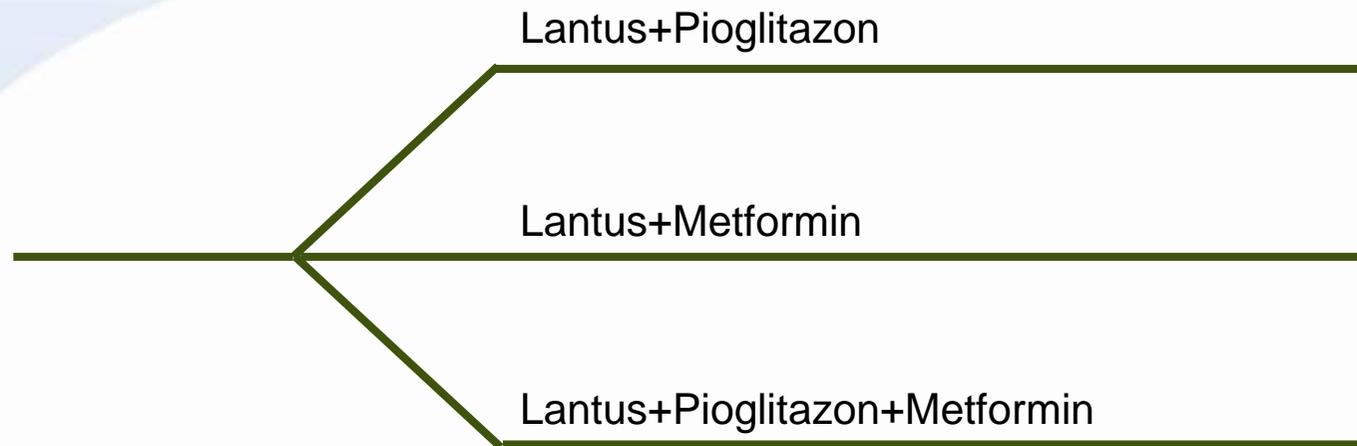




# Insulin

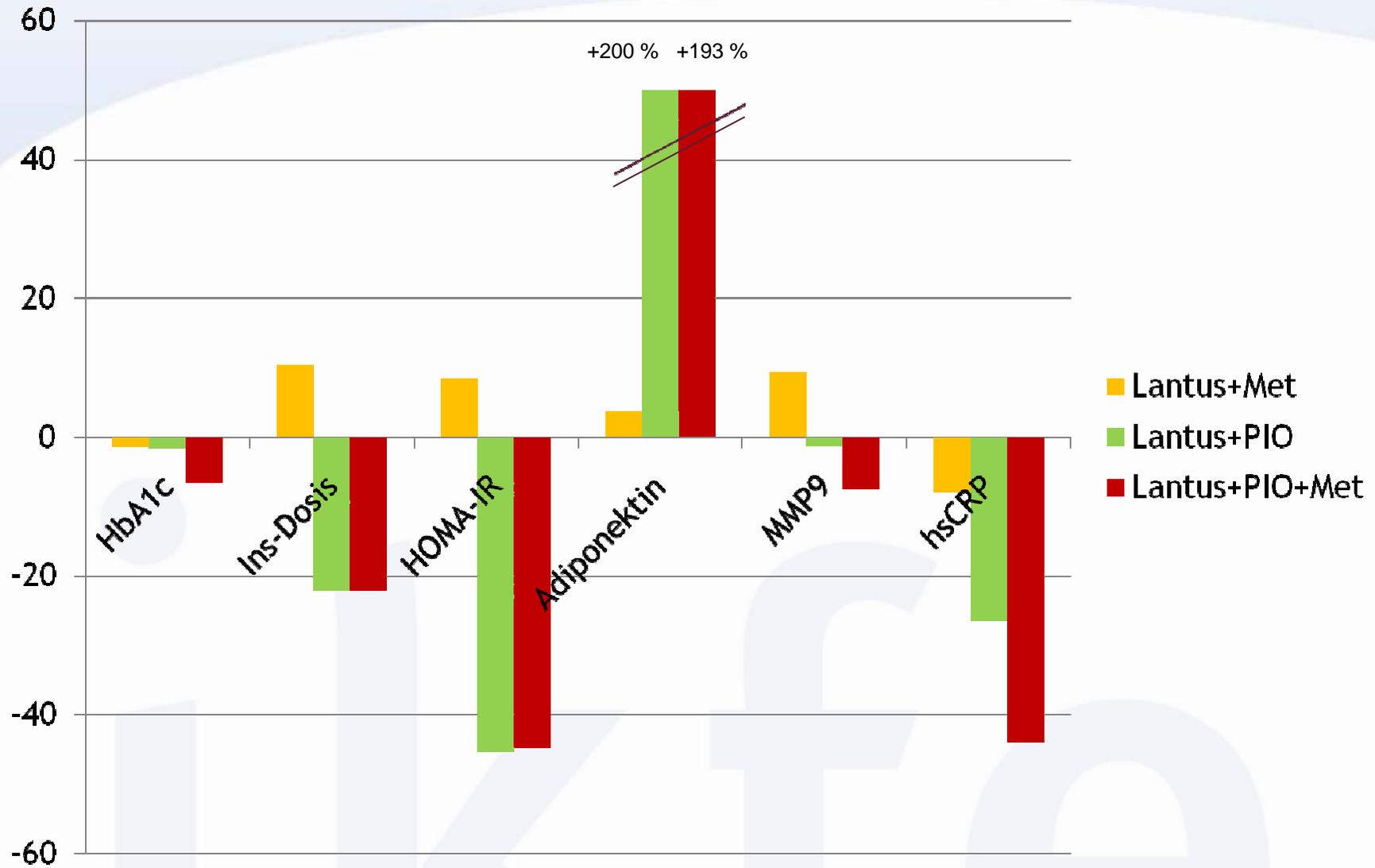


Diabetiker mit Insulintherapie (n = 120)

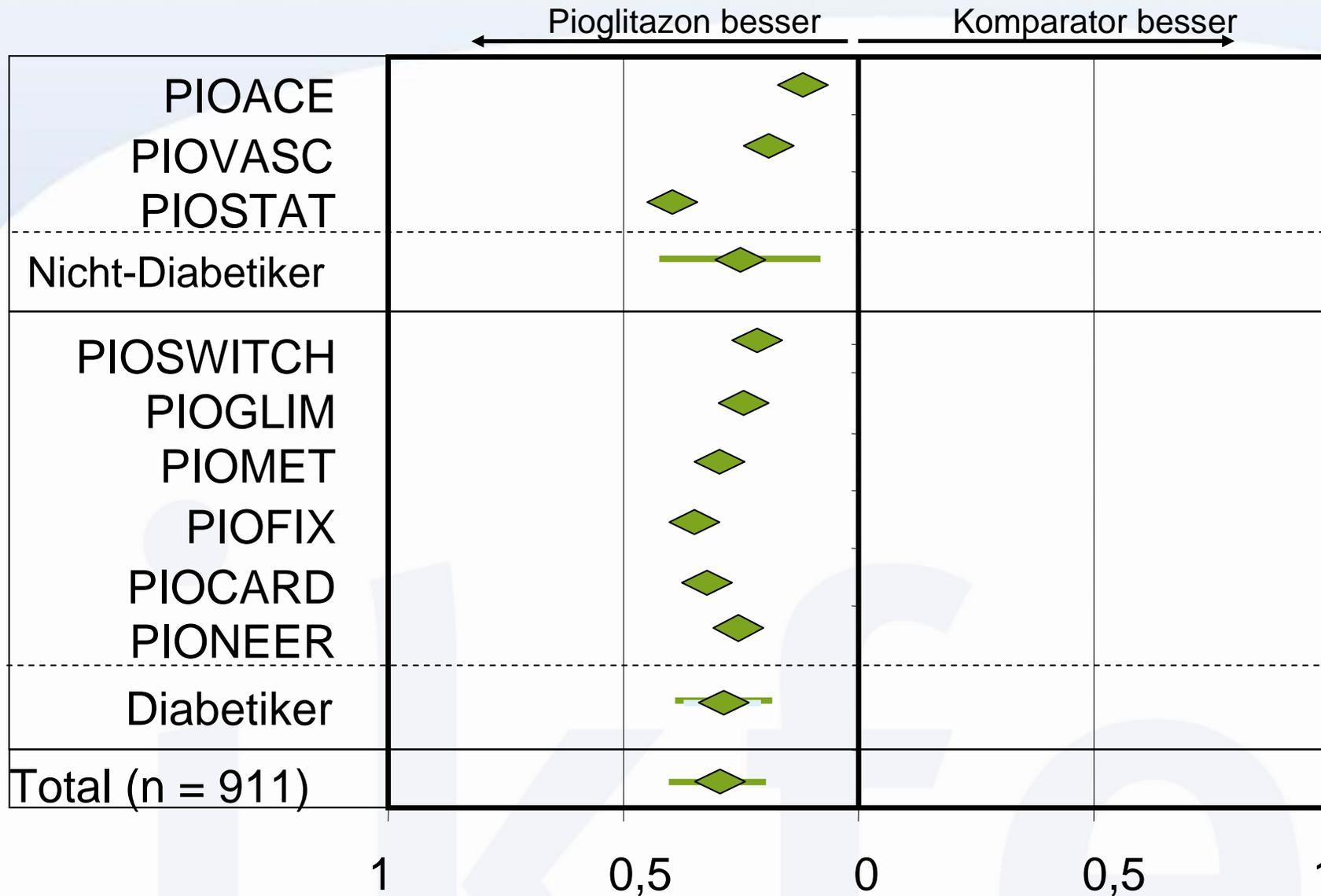


24 Wochen

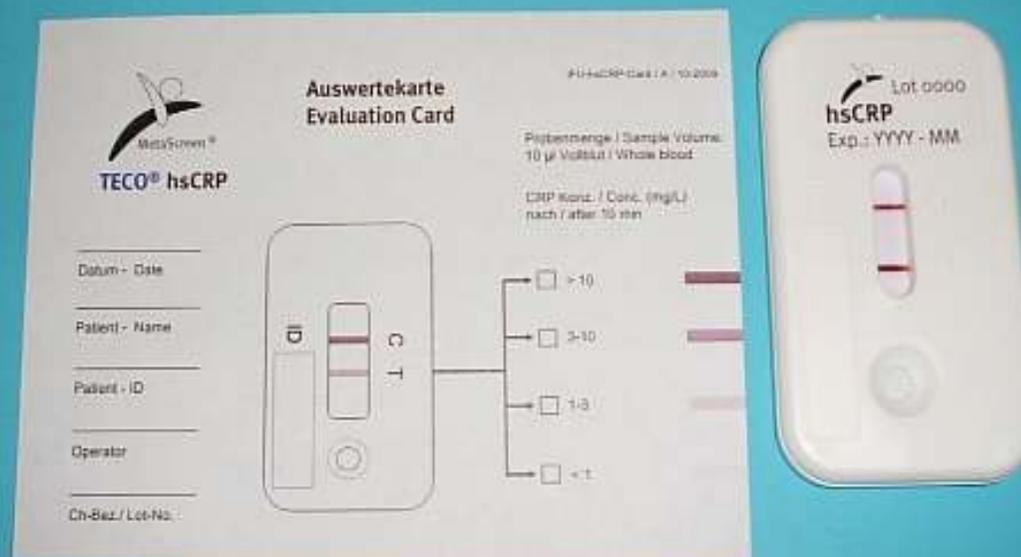




# Einfluss von Pioglitazon auf die chronisch-systemische Inflammation



## Lateral Flow-basierte POC Schnelltests für intakt Proinsulin, Adiponektin und hsCRP

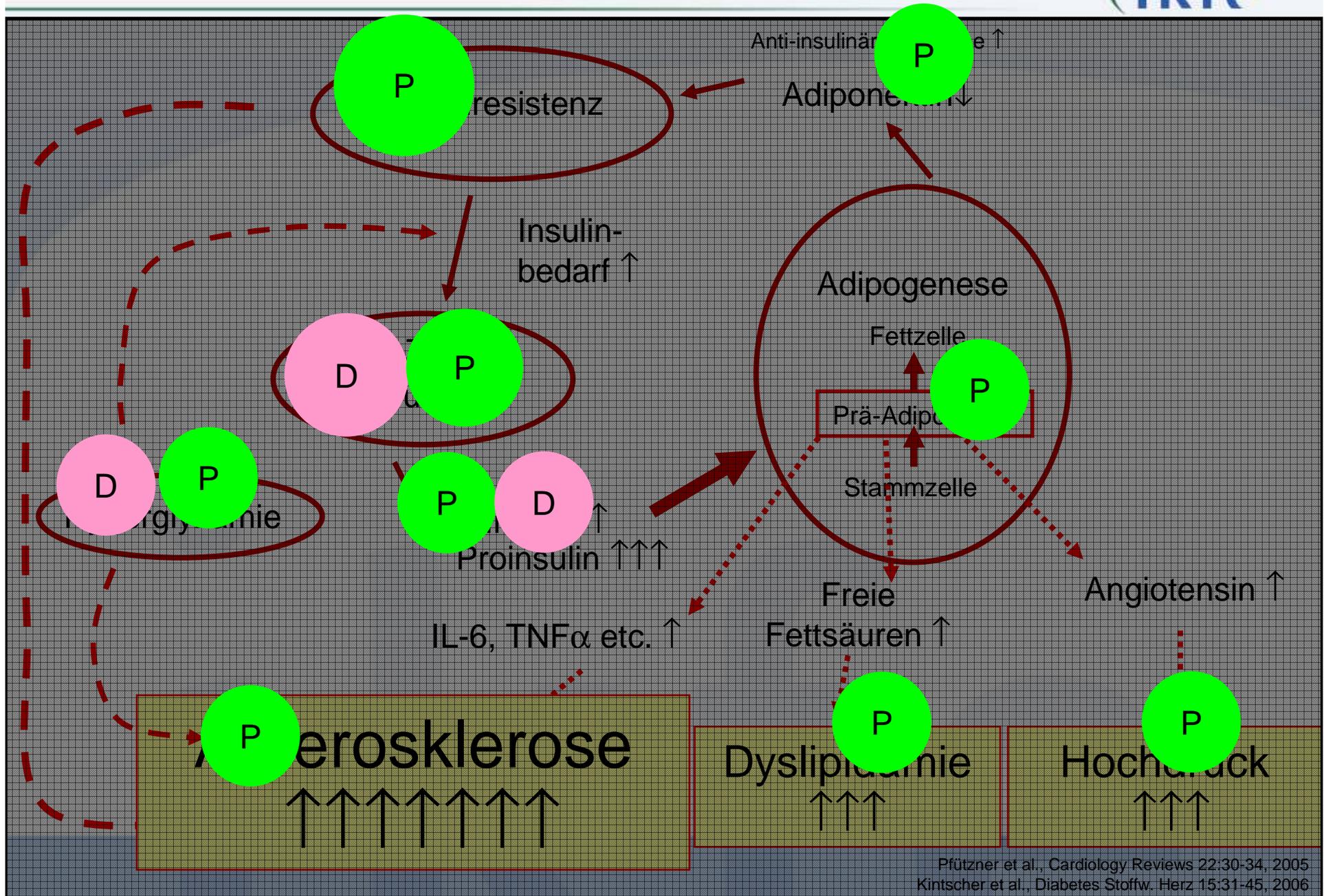


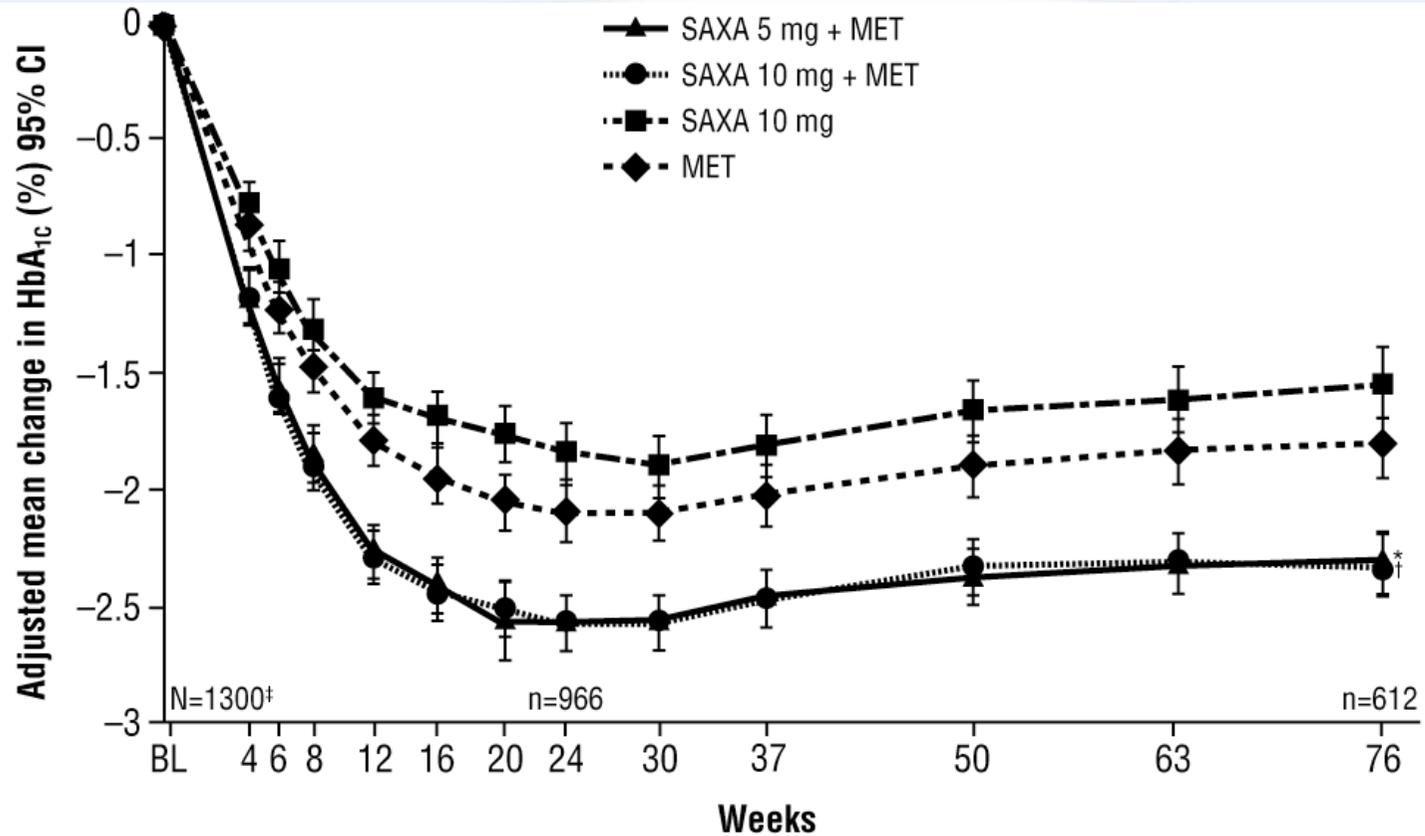
Der erste CE-certifizierte Test (hsCRP) benötigt 10 µL kapilläres Vollblut und ermöglicht eine visuelle semiquantitative Abschätzung des hsCRP-Wertes.

# Einfluss von Interventionen auf die Biomarker

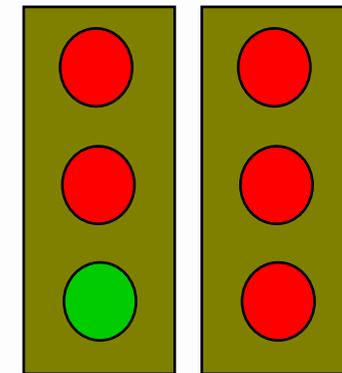
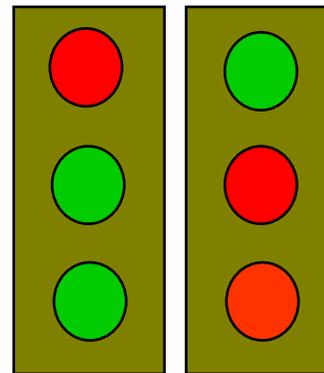
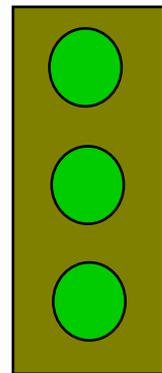
Gesamtergebnis der interventionellen Studien

| Intervention               | intakt Proinsulin | Adiponektin | hsCRP |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------|
| Diät & Sport<br>(Acarbose) | ↓                 | ↑           | ↓     |
| SH/Glinides                | ↑                 | ↓           | ↑     |
| Metformin                  | ○                 | (↑)         | ○     |
| Thiazolidinedione          | ↓                 | ↑           | ↓     |
| DPPIV-Inhibitoren          | (↓)               | ○           | ○     |
| GLP-1 Analoga              | ↓                 | ↑           | ↓     |
| Insulin (frühzeitig)       | ↓                 | ○           | ↓     |
| Insulin (spät)             | ○                 | ○           | ↑     |





Intakt Proinsulin  
Adiponektin  
hsCRP



Sulfonylharnstoff

Metformin

Metformin

Glitazon

Glitazon

GLP1/DPPIV

GLP1/DPPIV

Glitazon

Insulin

Insulin

GLP1/DPPIV

Insulin

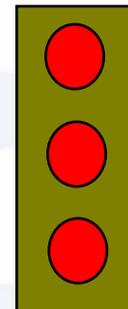
## Patient 1

Patientin 71 J., geringgradig adipös, Hochdruck, Dyslipidämie

Erstdiagnose T2DM am 31.01.05

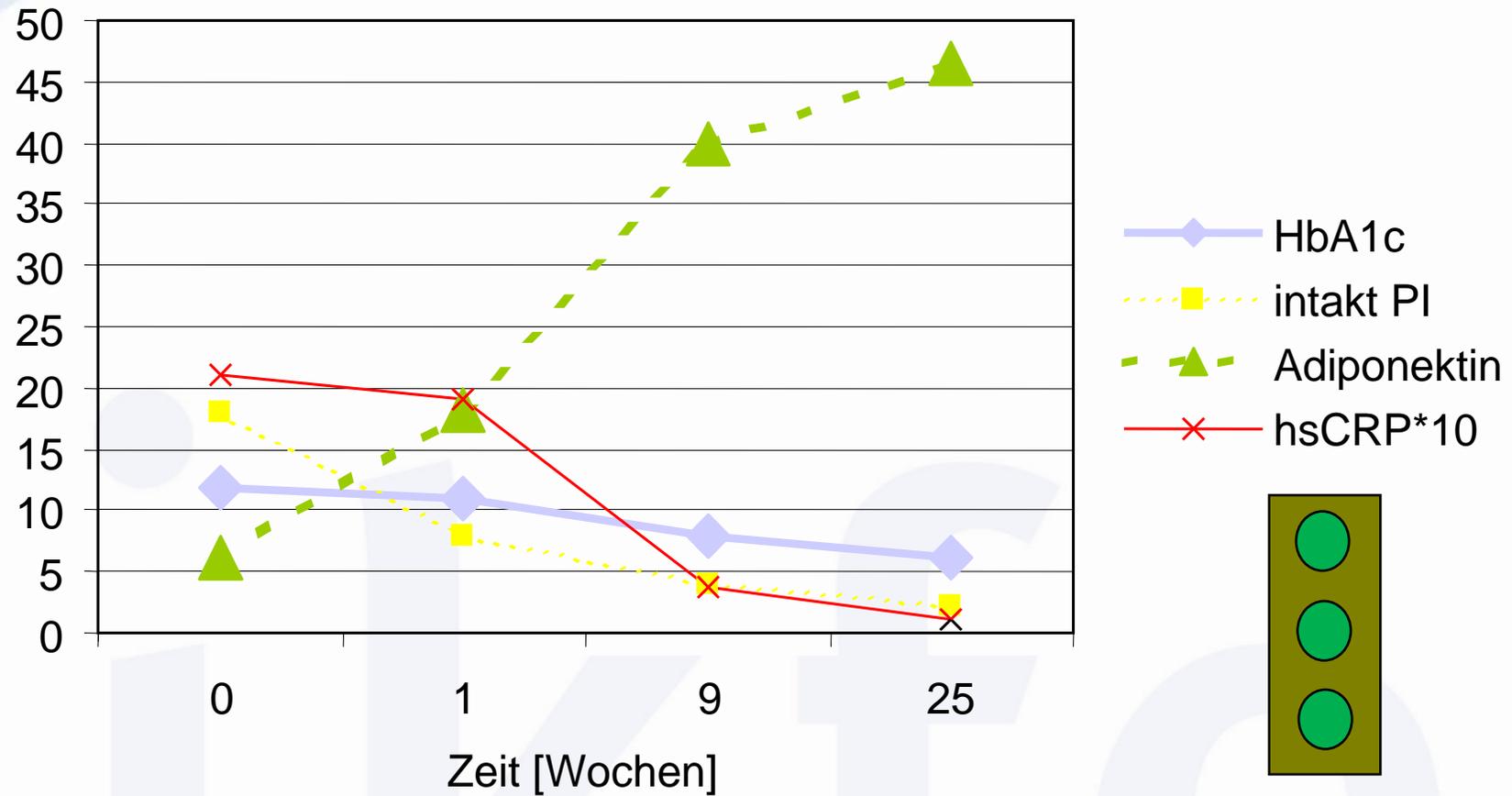
Werte: Nüchtern-BZ: 290 mg/dl

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| HbA1c:             | 11,8 %      |
| LDL:               | 176 mg/dl   |
| HDL:               | 47 mg/dl    |
| Triglyzeride:      | 371 mg/dl   |
| intakt Proinsulin: | 17,9 pmol/l |
| Adiponektin:       | 6,2 mg/l    |
| hsCRP:             | 3,1 mg/l    |

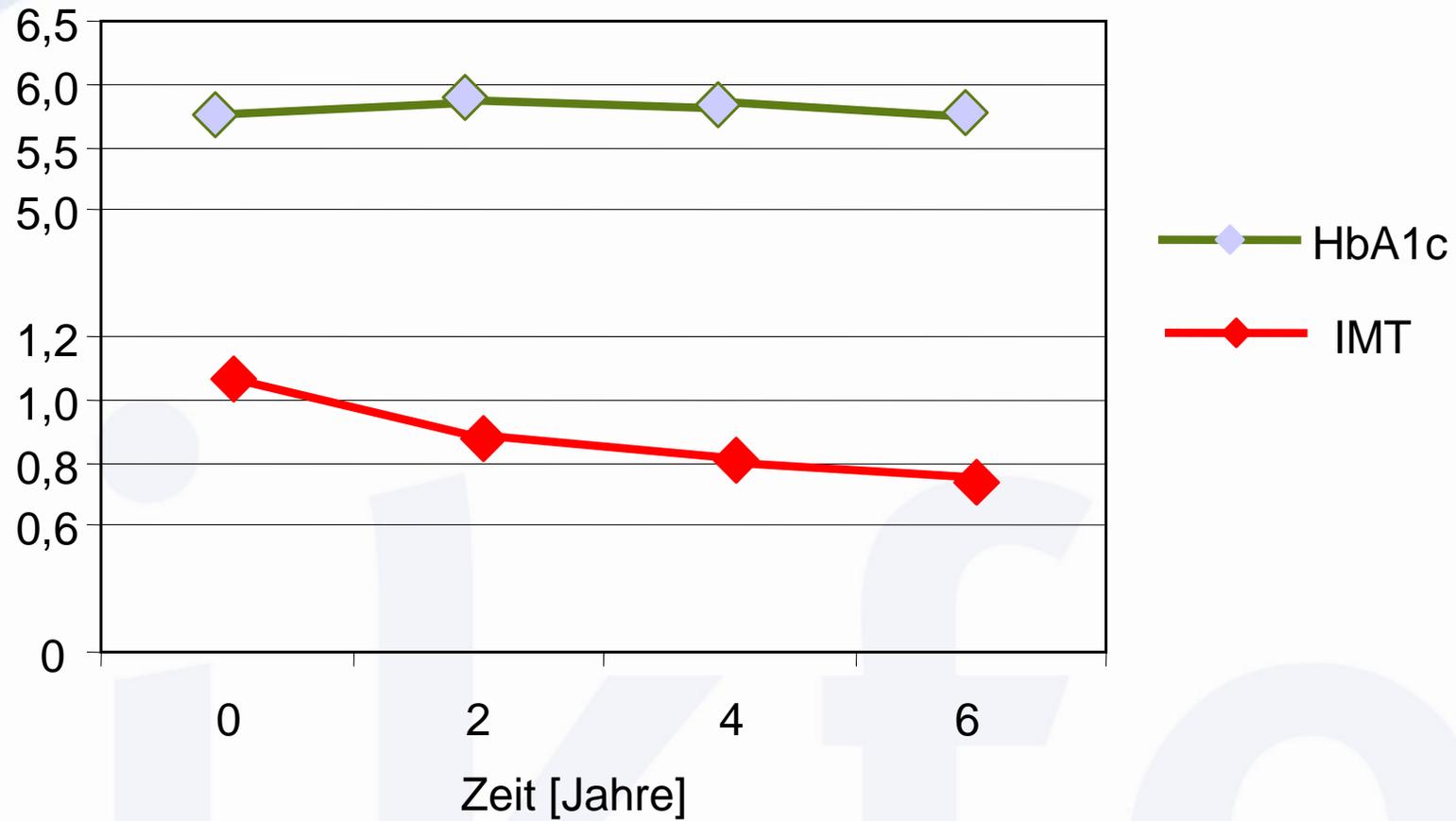


Initialtherapie: 2 x 500 mg Metformin+30 mg Pioglitazon (später 45 mg)

### Verlauf der metabolischen Parameter

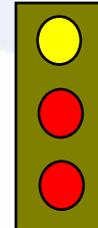


### Verlauf IMT und HbA1c



Patient: J-P, 62 J.  
 Geschlecht: m  
 Körpergewicht: 97,7 kg  
 Körpergröße: 175,0 cm  
 Bauchumfang: 117 cm  
 BMI: 31,9 kg/m<sup>2</sup>  
 Antihypertensiva: ja  
 Nüchtern: ja  
 HbA1c: 7,5 %  
 Blutdruck: 175/90 mmHg

hsCRP: 2,3 mg/L  
 Intakt Proinsulin: 23,7 pmol/L  
 Adiponektin: 5,9 mg/L



Maßnahmen:  
 -Glimepirid absetzen  
 -Fixkombi: Metformin+Pioglitazon  
 -16 mg Candesartan plus  
 -LOGI-Diätschulung

T

Der Patient hat eine optimierungsbedürftige Blutzuckereinstellung mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, metabolischem Syndrom und schwerer  $\beta$ -zellfunktion. Die Behandlung des Blutzuckers alleine reicht zum Schutz der Gefäße sicher nicht mehr aus. Die anti-diabetische Therapie sollte um eine Komponente zur Behandlung der peripheren Insulinresistenz erweitert werden. Außerdem sind Maßnahmen zur Gewichtsreduktion erforderlich. Die Hochdrucktherapie sollte dringend optimiert werden.

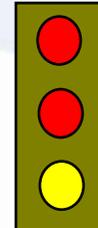


## Patientenbeispiel 3



Patient: S-W, 68 J.  
Geschlecht: w  
Körpergewicht: 83 kg  
Körpergröße: 151 cm  
Bauchumfang: 111 cm  
BMI: 36,4 kg/m<sup>2</sup>  
Antihypertensiva: nein  
Nüchtern: ja  
HbA1c: 6,6 %  
Blutdruck: 125/80 mmHg

hsCRP: 5,9 mg/L  
Intakt Proinsulin: 28,3 pmol/L  
Adiponektin: 8,1 mg/L

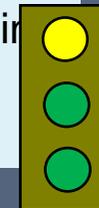


Maßnahmen:  
-Glimepirid absetzen  
-Pioglitazon+Liraglutid  
-LOGI-Diätschulung

5 Monate später:

Die Patientin hat eine noch akzeptable Blutzuckereinstellung bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und schwerer  $\beta$ -Zelldysfunktion. Die anti-diabetische Therapie sollte um eine Komponente zur Behandlung der peripheren Insulinresistenz erweitert werden. Außerdem sind dringend Maßnahmen zur Gewichtsreduktion erforderlich.

Adiponektin: 18,9 mg/L



## Patientenbeispiel 4



Patient: P-M, 52 J.

Geschlecht: m

Körpergewicht: 95,4 kg

Körpergröße: 182,0 cm

Bauchumfang: 110 cm

BMI: 28,8 kg/m<sup>2</sup>

Antihypertensiva: ja

Nüchtern: ja

HbA1c: 5,9 %

Blutdruck: 130/85 mmHg

hsCRP: 7,2 mg/L

Intakt Proinsulin: 16,4 pmol/L

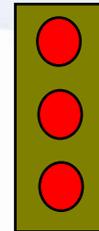
Adiponektin: 4,2 mg/L

Maßnahmen:

-Pioglitazon

-Atorvastatin

-LOGI-Diätschulung



6 Monate später:

HbA1c: 5,9 %

T

Der Patient hat ein erhöhtes kardiovaskulärem Risiko, bei metabolischem Syndrom und schwerer  $\beta$ -Zelldysfunktion. Eine anti-inflammatorische Therapie mit Behandlung der peripheren Insulinresistenz ist induziert. Außerdem sind Maßnahmen zur Gewichtsreduktion angeraten.



Die Insulinresistenz hat zwei wichtige Komponenten:

1. Die metabolische Resistenz – verantwortlich für Blutzuckererhöhungen, Hochdruck, Fettstoffwechselprobleme und ein erhöhtes Arterioskleroserisiko
2. Die vaskuläre Komponente – verantwortlich für ein deutlich erhöhtes makrovaskuläres Risiko

Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, metabolisches Syndrom und Cardiodiabetes repräsentieren unterschiedliche Phenotypen und Schweregrade einer gemeinsamen zugrundeliegenden Pathophysiologie!

Neben der Untersuchung der üblichen metabolischen Parameter (HbA1c, Glukose, Lipide) ermöglicht die Bestimmung der zusätzlichen Parameter

### **Intaktes Proinsulin:**

Marker für  $\beta$ -Zelldysfunktion und Insulinresistenz  
(normal: < 11 pmol/l; erhöhtes Risiko: > 11 pmol/l)

### **Adiponektin:**

Marker für Insulinresistenz und metabolischer  
Arteriosklerose-Risikomarker  
(normal: > 10 mg/l, erhöhtes Risiko: < 7 mg/l)

### **hsCRP:**

Inflammatorischer Arteriosklerose-Risikomarker  
(normal: < 1 mg/l, erhöhtes Risiko: 3 – 10 mg/l)

einen differentialdiagnostischen Algorithmus, der das vaskuläre Risikoprofil des Patienten beschreibt und für die Therapiefindung und Therapiekontrolle der Blutzucker -unabhängigen Komponenten des Typ 2 Diabetes mellitus verwendet werden kann.

Die Glitazone verbessern als einzige Medikamentenklasse neben der metabolischen auch die vaskuläre Insulinresistenz

Die Inkretinmimetika und DPPIV-Inhibitoren (sowie Insulin im Frühstadium) führen zu einer weiteren Verbesserung der  $\beta$ -Zellfunktion

Ein pathophysiologisch orientierter Therapieansatz mit frühzeitiger Kombination dieser Therapieprinzipien und effektivem Adipositasmanagement sollte dazu führen, dass die Krankheit nicht mehr chronisch progredient verläuft.