

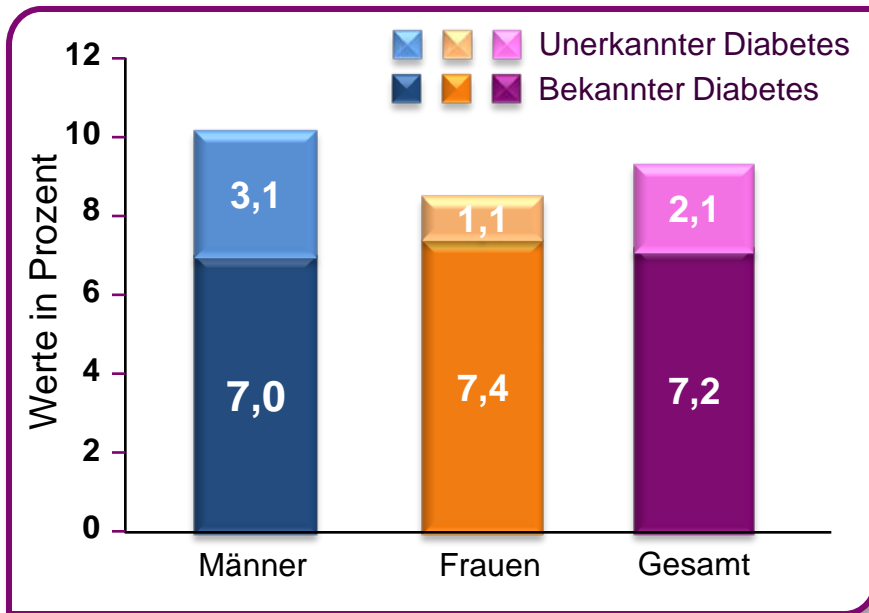
Einsatz von prandialen GLP-1- Rezeptoragonisten bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus

Wirkprinzip und Einsatzmöglichkeiten

Diabetes-Prävalenz – in Deutschland und weltweit

- Weltweit wachsendes Problem für das Gesundheitswesen:
- **Prognose** für 2030: weltweit ca. 552 Millionen Diabetes-Patienten.

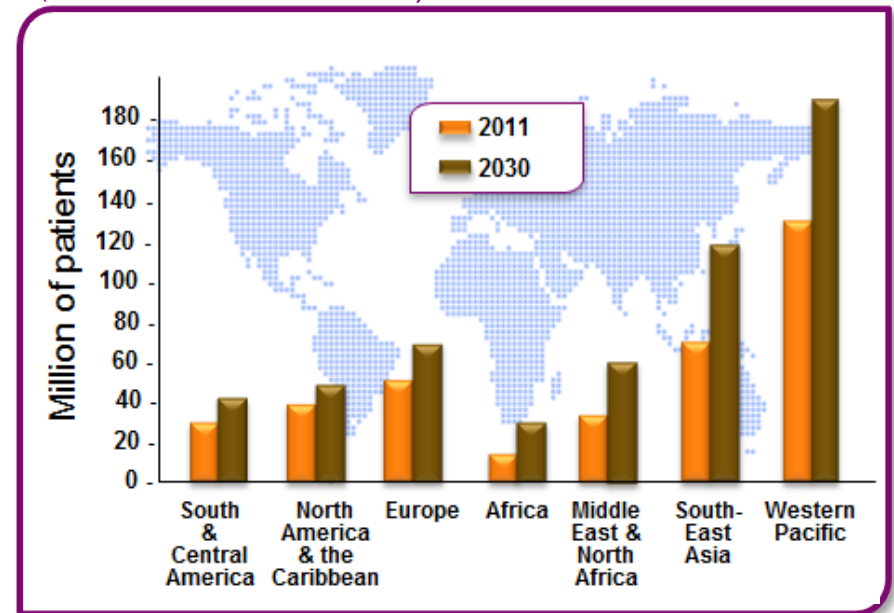
Prävalenz bekannter und unerkannter Diabetes:



Mod. nach Scheidt-Nave, RKI, 14.06.2001-DEGS Symposium

Regionale Abschätzungen Diabetes-Prävalenz:

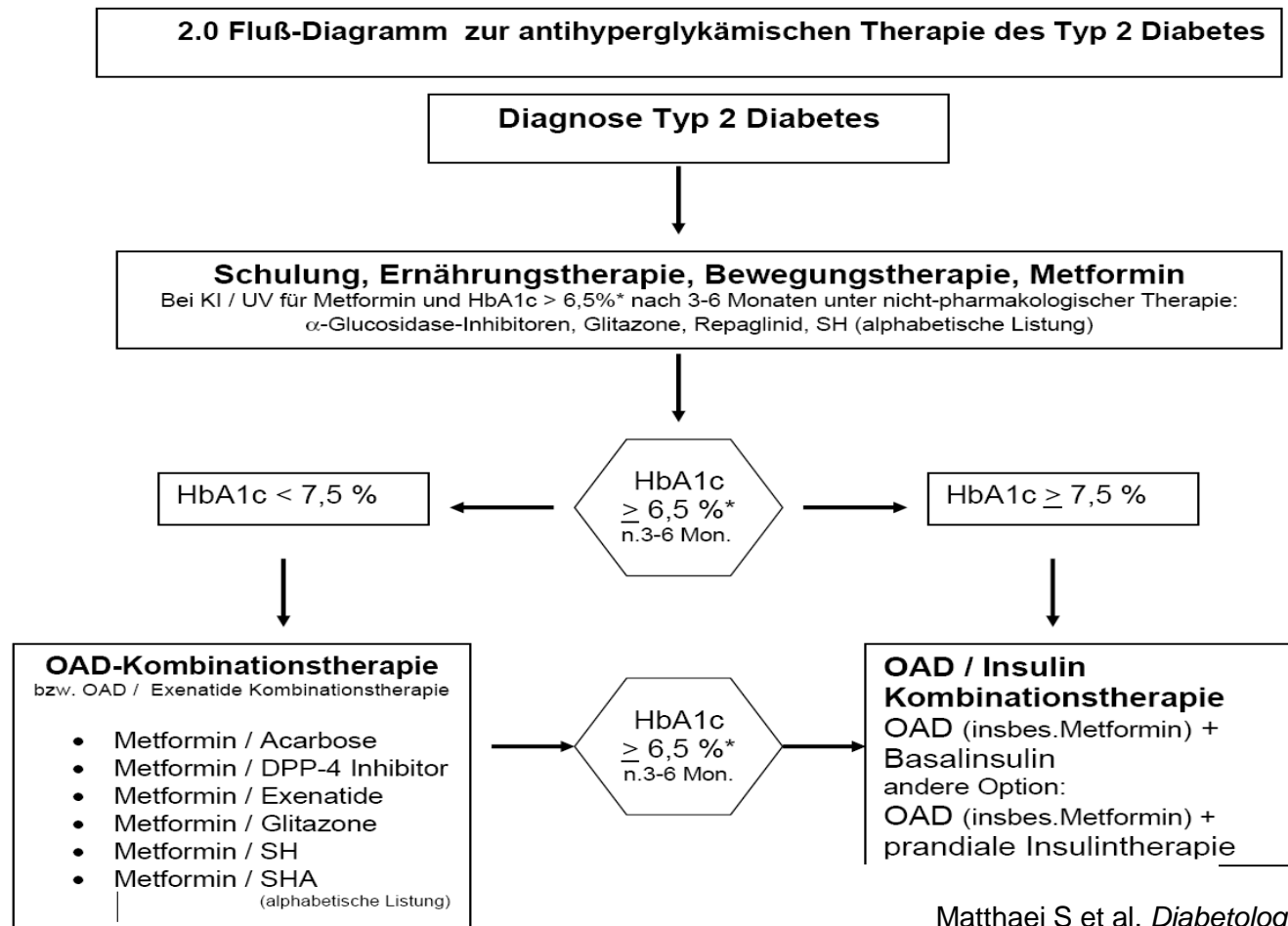
(Alterskohorte 20-79 Jahre)



IDF Diabetes Atlas Fifth Edition 2011;
other multiple sources and internal estimates.

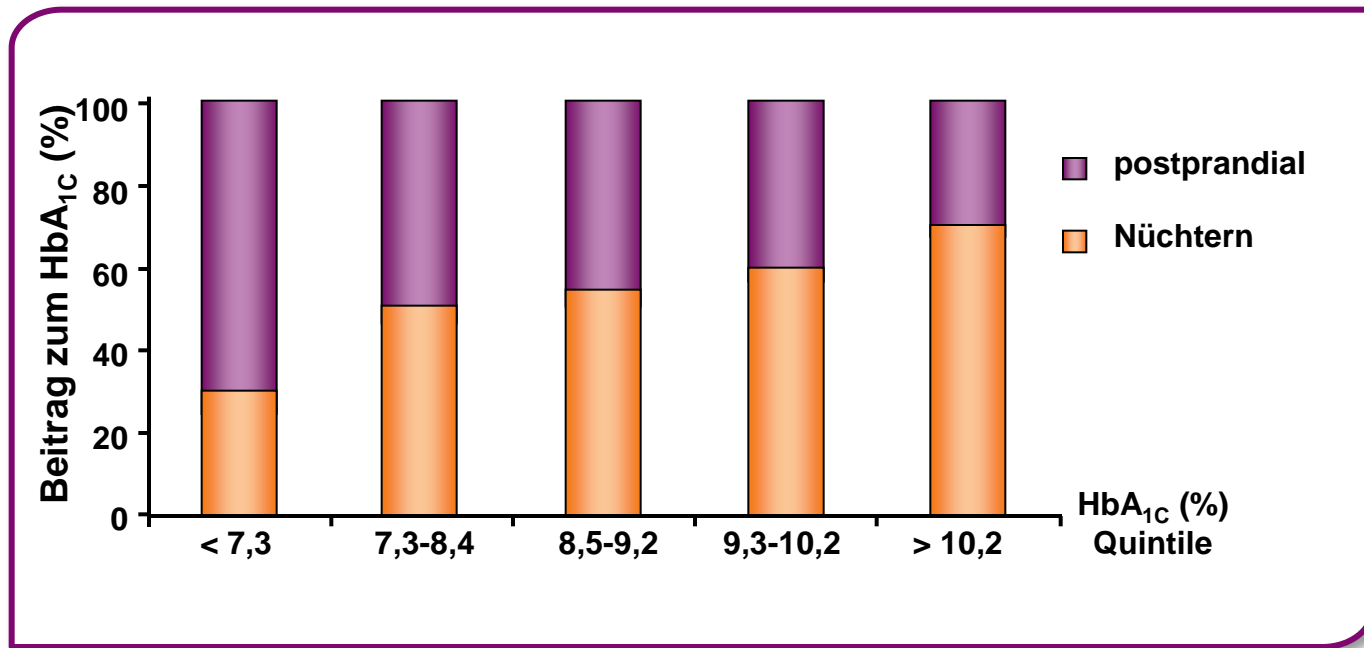
Therapieziele bei Typ-2-Diabetes mellitus

- Gesunde Ernährung, effektive Gewichtskontrolle, körperliche Bewegung
- Blutzuckerkontrolle mit möglichst **normnaher Einstellung der Zielwerte** (nach Leitlinie der DDG):
 - 90-120 mg/dl (bzw. 5-6,7 mmol/l) Nüchtern-Blutzucker (NBZ)
 - < 140 mg/dl (bzw. 7,8 mmol/l) postprandialer Blutzucker (ppBZ)
 - < 6,5% HbA1C-Wert



Therapeutische Ansätze zur Erreichung der Therapieziele

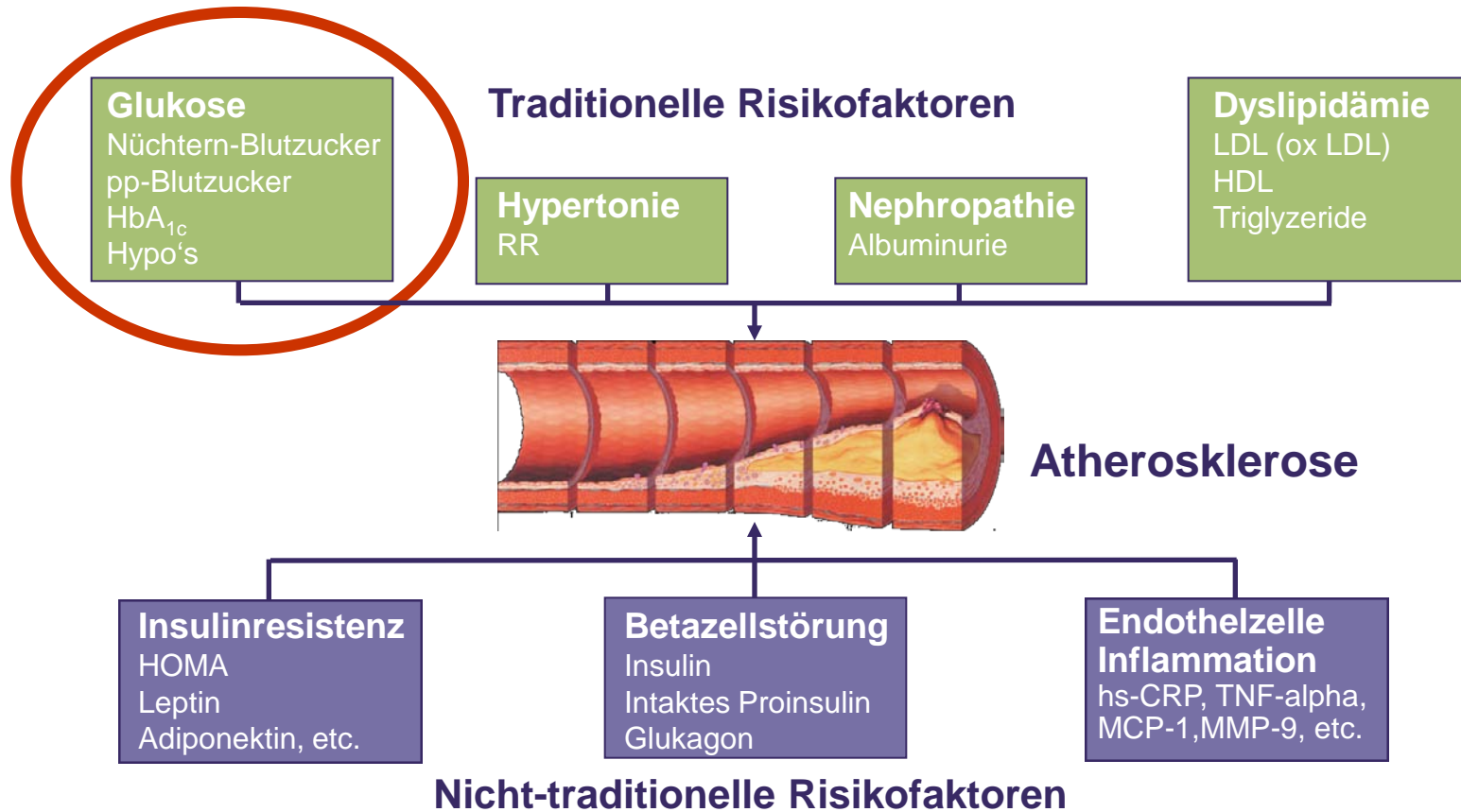
Postprandialer und Nüchtern-Blutzucker tragen abhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} unterschiedlich stark zur HbA_{1c}-Senkung bei Typ-2-Diabetes mellitus bei:



Bei normnah eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus trägt der ppBZ wesentlich zum HbA_{1c}-Wert bei.

Rationale für die Reduktion des postprandialen Blutzuckers (ppBZ) Typ-2-Diabetes mellitus

Die **stringente Kontrolle des ppBZ bei einem Typ-2-Diabetes** ist zusätzlich von großer Bedeutung, da die regelmäßige Entgleisung nach einer Mahlzeit mit **schweren Akut- und Folgekomplikationen** (z.B. kardiovaskuläre Morbidität) verbunden ist.



die Beeinflussung des evidenzgesicherten eigenständigen Risikofaktors postprandiale Blutglucose ist der erste Schritt der Intervention.

Rolle der Antidiabetika bei der Senkung der BZ-Werte

Ansatzpunkte:

1. **Insulinresistenz der Zielzellen** und/oder **Insulinsekretionsstörung der β -Zellen** beeinflussen.
2. **Kontrolle der Blutzucker-Werte.**

Die verschiedenen Antidiabetika besitzen sehr unterschiedliche Wirkansätze:

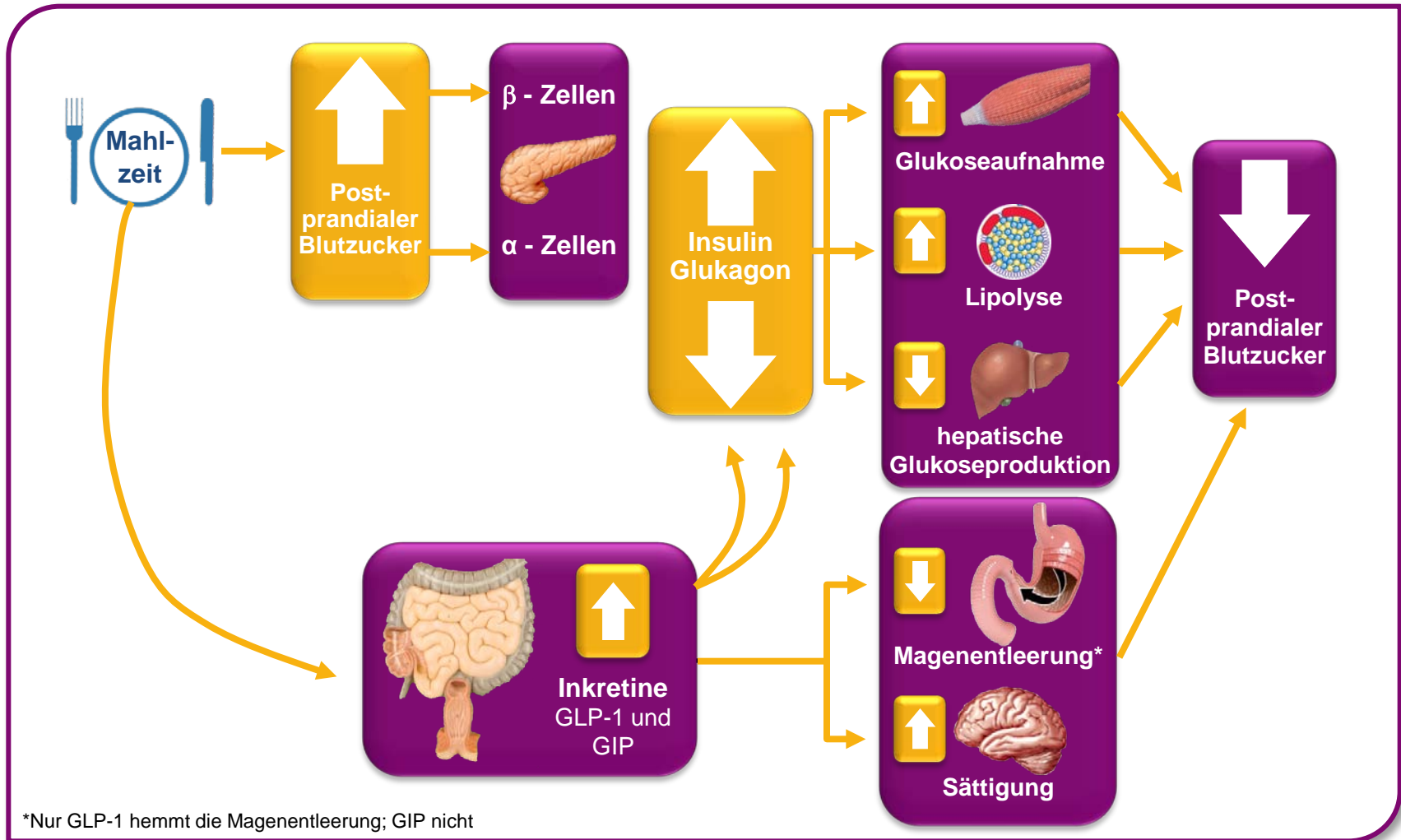
Physiologischer Effekt	Wirkstoff/Substanzklasse
Leber: Drosselung der Glukoseneubildung und -ausschüttung in das Blut	Metformin, GLP-1-RA
Darm: Verzögerte Aufnahme von Glukose	Alpha-Glucosidase-Hemmer
Fett-, Muskel- und Leberzellen: Steigerung der Insulinempfindlichkeit	Glitazone, Metformin
Pankreas: Steigerung der Insulinsekretion	Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-RA
Gastrointestinaltrakt & Gehirn: Verzögerte Magen-Darm-Passage; Sättigungssignal an das Gehirn drosselt Appetit	GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitoren

OAD (inkl. der GLP-1-RA) setzen an den unterschiedlichsten Punkten im Glukosestoffwechsel an. Kann damit der Glukosestoffwechsel nicht normalisiert werden, kommt – gemäß der aktuellen Empfehlungen – Insulin in Kombination mit OAD zum Einsatz.

Die GLP-1-RA setzen wie die natürlichen Inkretine an mehreren Punkten im Glukosestoffwechsel an.

Funktionsweise des Inkretinsystems (1)

- Inkretinhormone (z.B. GLP-1 und GIP) werden vom Darm bei kohlehydrat- und fettreicher Mahlzeit verstärkt ausgeschüttet. Endogene Inkretine wirken – wie ihre synthetischen Analoga – über verschiedene Wege auf die Glukosehomöostase:



Funktionsweise des Inkretinsystems (2)

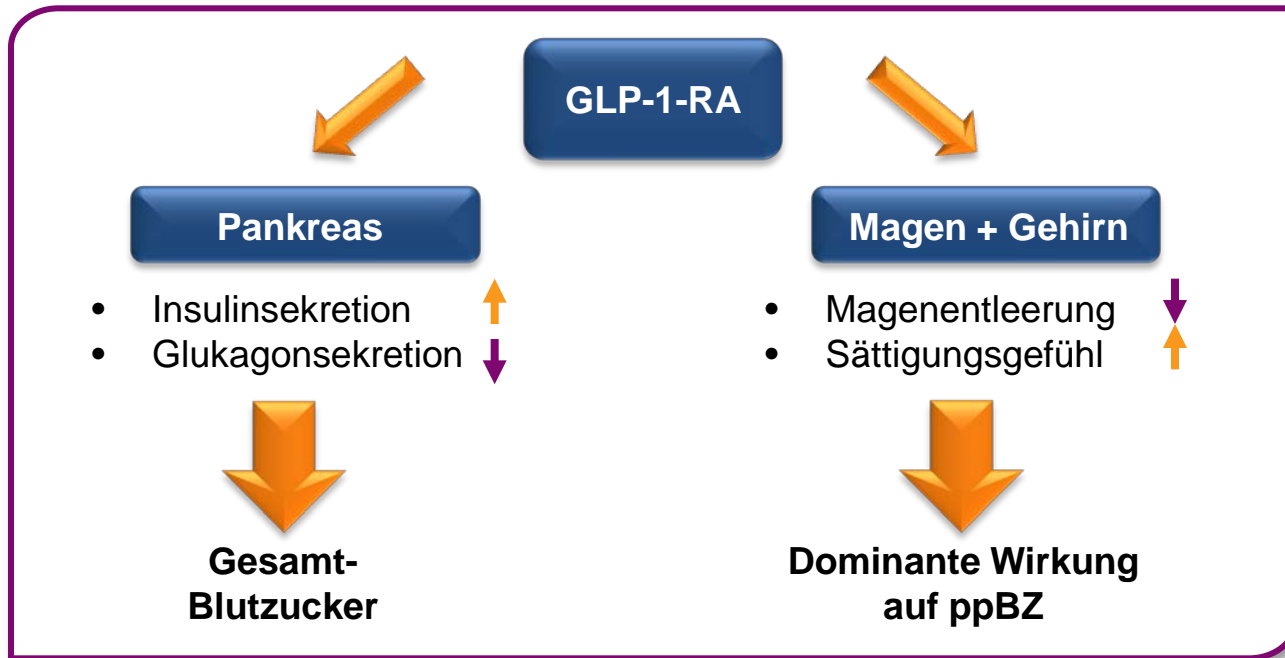
Hauptwirkungen der Inkretine:

- A** Erhöhen **in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel** die Insulinsekretion und hemmen gleichzeitig die Glukagonsekretion.
- B** Verlangsamen die **Nahrungsresorption durch eine Verzögerung der Magenentleerung** und vermitteln ein **Signal der Sättigung**. => Direkter Effekt auf den postprandialen Blutzucker (verringerte Blutzuckerspitzen nach der Mahlzeit).
- +** **Zudem:** Regulation der Darmmotilität, der Sekretion von Magensäuren und Pankreasenzymen sowie der Gallenblasenkontraktion.

Die Senkung des ppBZ mittels Inkretinen erfolgt über 3 Wege **gleichermaßen effektiv**: die glucoseabhängige Erhöhung der **Insulin-Sekretion** bzw. Senkung des **Glukagon-Spiegels** sowie die **stark verzögerte Magenentleerung**.

Einsatzmöglichkeit der Inkretinhormone für die Glukosehomöostase

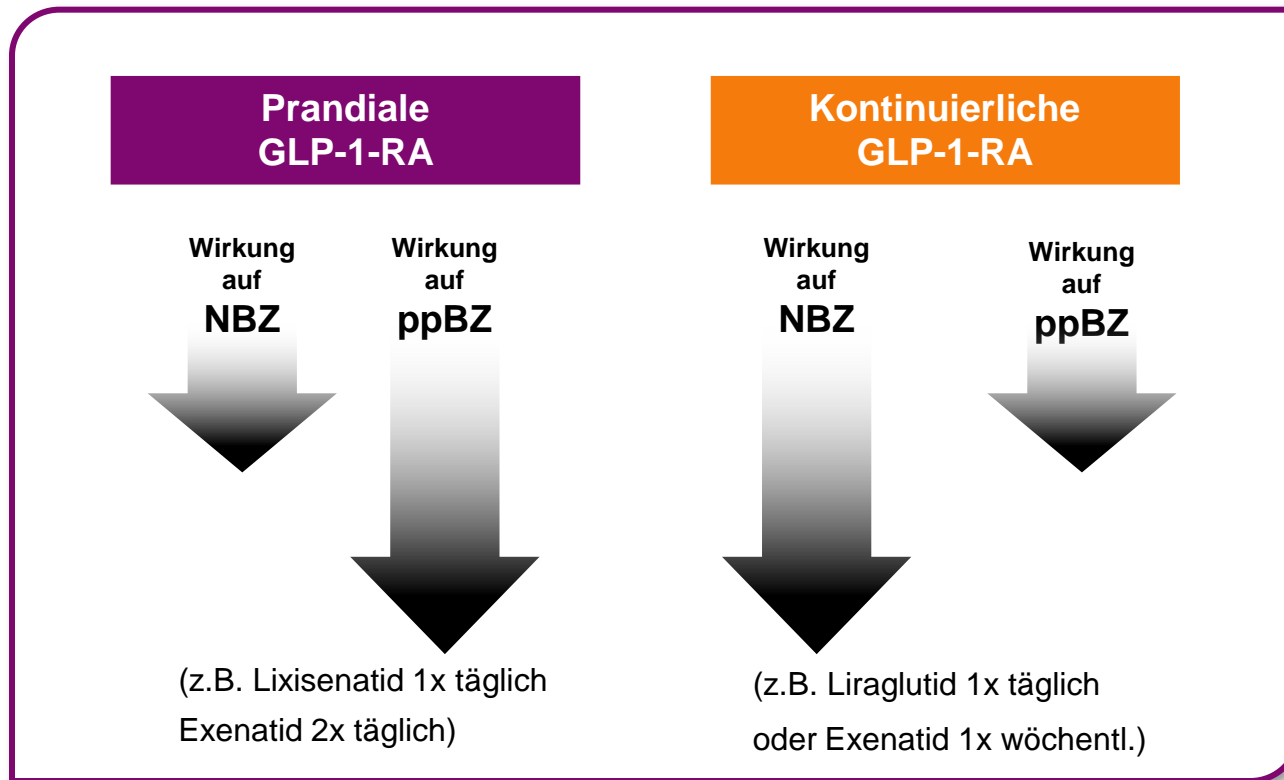
- **Endogene Inkretine** (z.B. GLP-1) werden im Organismus rasch enzymatisch abgebaut und über die Niere eliminiert. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit eignen sie sich deshalb nicht als Therapieoption.
- **GLP-1-Rezeptoragonisten** (GLP-1-RA) haben eine wesentlich **längere Halbwertszeit** im menschlichen Organismus. Sie erzielen dadurch einen länger anhaltenden Effekt und kompensieren so den Inkretinmangel bei einem Typ-2-Diabetes mellitus.



- **Das Inkretinsystem ist neuartiges Target** in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (vielfältige Wirkung auf den Blutzuckerspiegel).

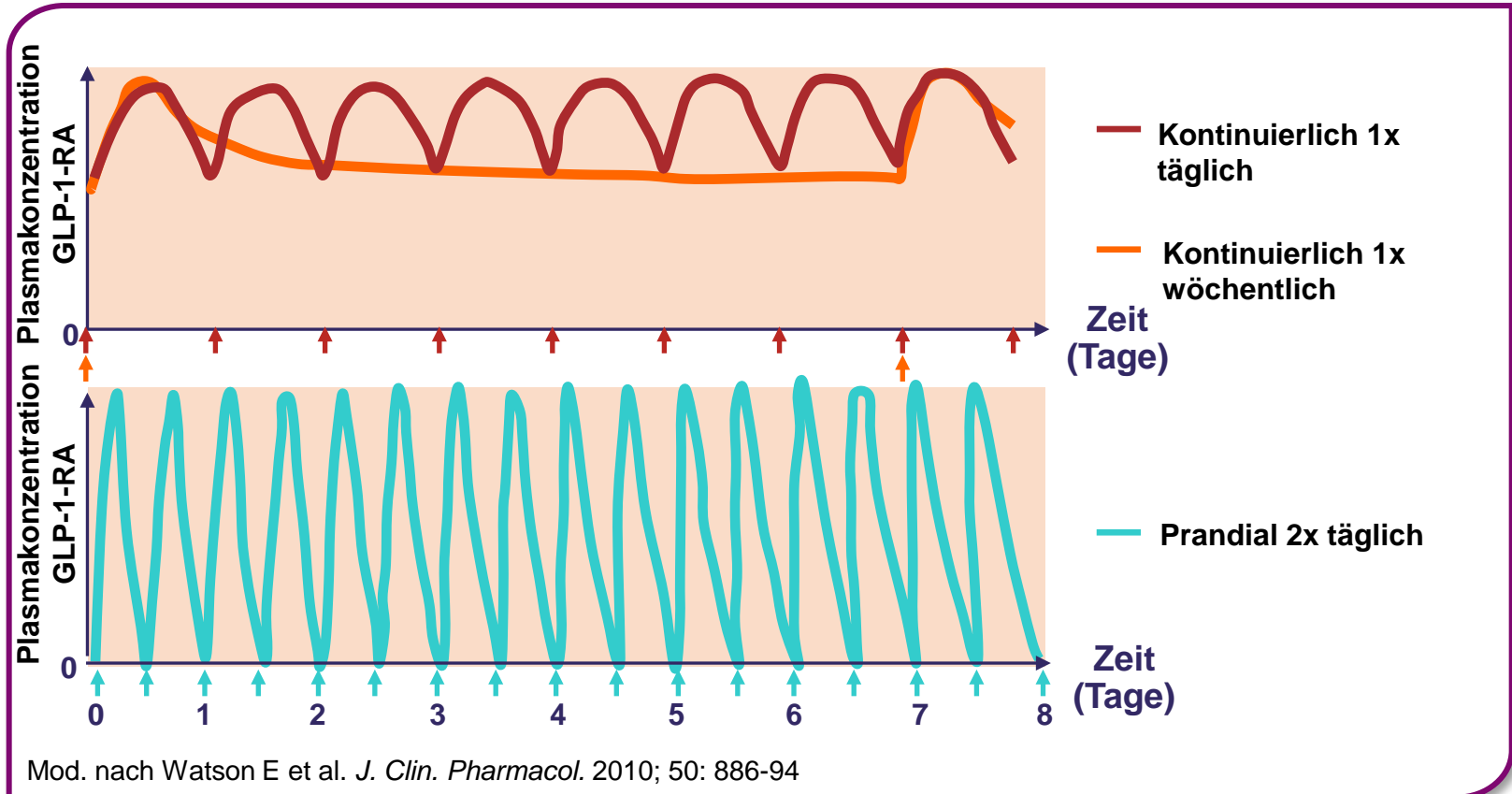
GLP-1-RA unterstützen die vielfältige Wirkung des Inkretineffekts auf den Blutzuckerspiegel

- Die **Wirkung der verschiedenartigen GLP-1-RA** ist abhängig von der Pharmakokinetik (An- und Abfluten am Rezeptor, Halbwertszeit etc.)
- Man unterscheidet: **prandial wirkende** vs. **kontinuierlich wirkende** GLP-1-RA
- Die jeweiligen Wirkanteile auf den NBZ bzw. den ppBZ ist abhängig von der Art des gewählten GLP-1-RA und seiner Pharmakokinetik.



Die unterschiedliche Wirkung auf den Blutzucker lässt sich mit dem Prandialen vs. dem kontinuierlichen Wirkmechanismus am Rezeptor erklären

Pharmakokinetisches Modell:

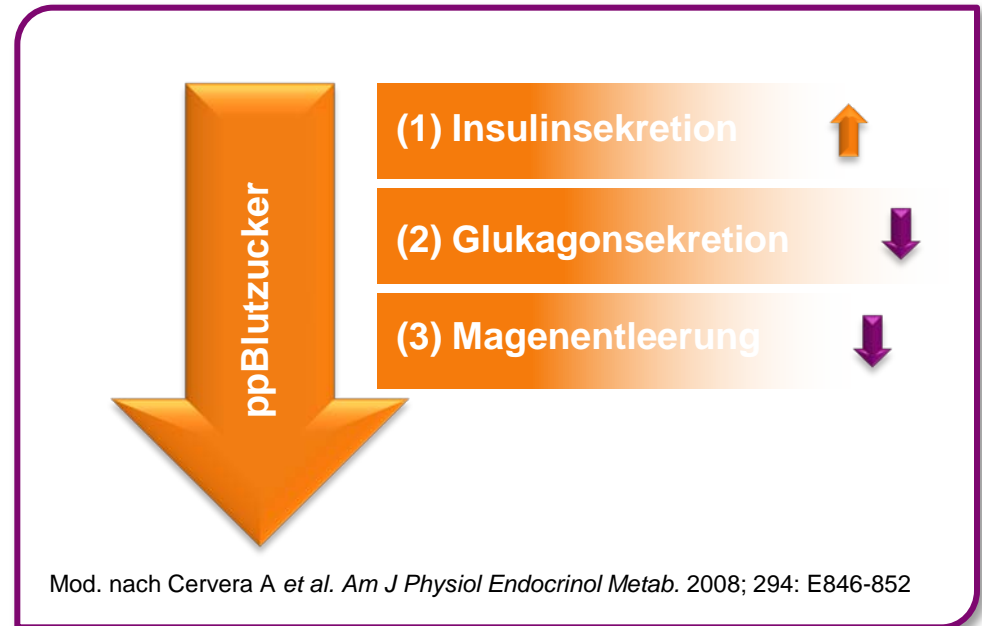


Die Rezeptorwirkung eines **kontinuierlich wirkenden GLP-1-RA** ist auf hohem Niveau langanhaltend. Diese Rezeptorwirkung ist jedoch beim natürlichen Inkretineffekt nicht vorgesehen. Demgegenüber wird das **physiologische Anschalten** der Inkretinwirkung nach einer Mahlzeit und eine fast **vollständig inaktive Rezeptorwirkung** zwischen den Mahlzeiten nur durch **die prandialen GLP-1RA** erreicht.

Auswirkungen der unterschiedlichen Rezeptorwirkung der GLP-1RA auf die Nutzung des Inkretinsystems bei Typ-2-Diabetes mellitus

- Die Senkung des ppBZ wird nicht allein über die **Steigerung der Insulinproduktion (1)** erreicht. GLP-1-RA regulieren prinzipiell auch die beiden anderen Komponenten des Inkretineffekts, d.h. die **Magenentleerung** und damit den Glukoseeinstrom in den Dünndarm (3) sowie die **Hemmung der Glukagonausschüttung** in der Leber (2).

- **Durch kontinuierliche Rezeptorwirkung können kontinuierliche GLP-1-RA** nur mit Fokus auf den NBZ (über den Insulin-Glukagon-Regelkreis) wirken.
- **Prandiale GLP-1-RA** wirken dagegen mit Fokus auf den ppBZ über **alle 3 Determinanten**.

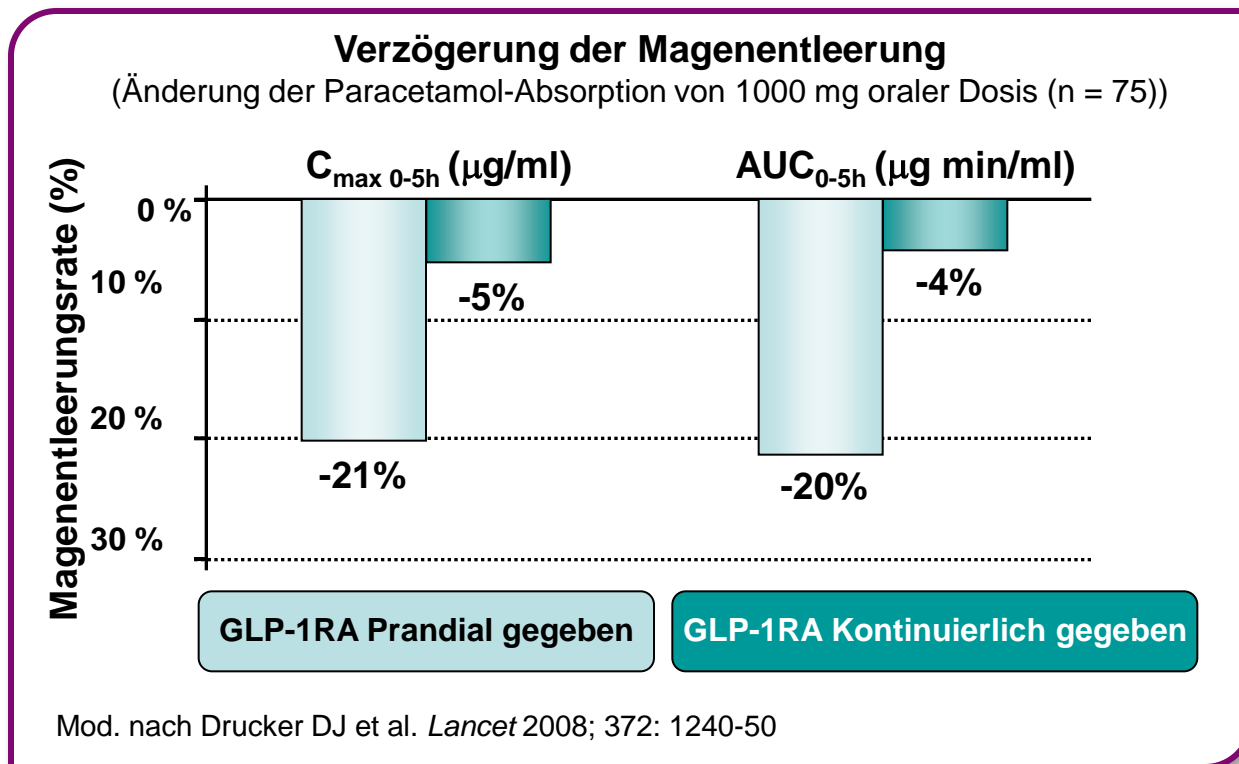


- Ein weiterer positiver Effekt, der zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führt: **Steigerung des Sättigungsgefühls über das Gehirn.**

Durch die Wahl der prandialen GLP-1-RA lässt sich gezielt der ppBZ senken.

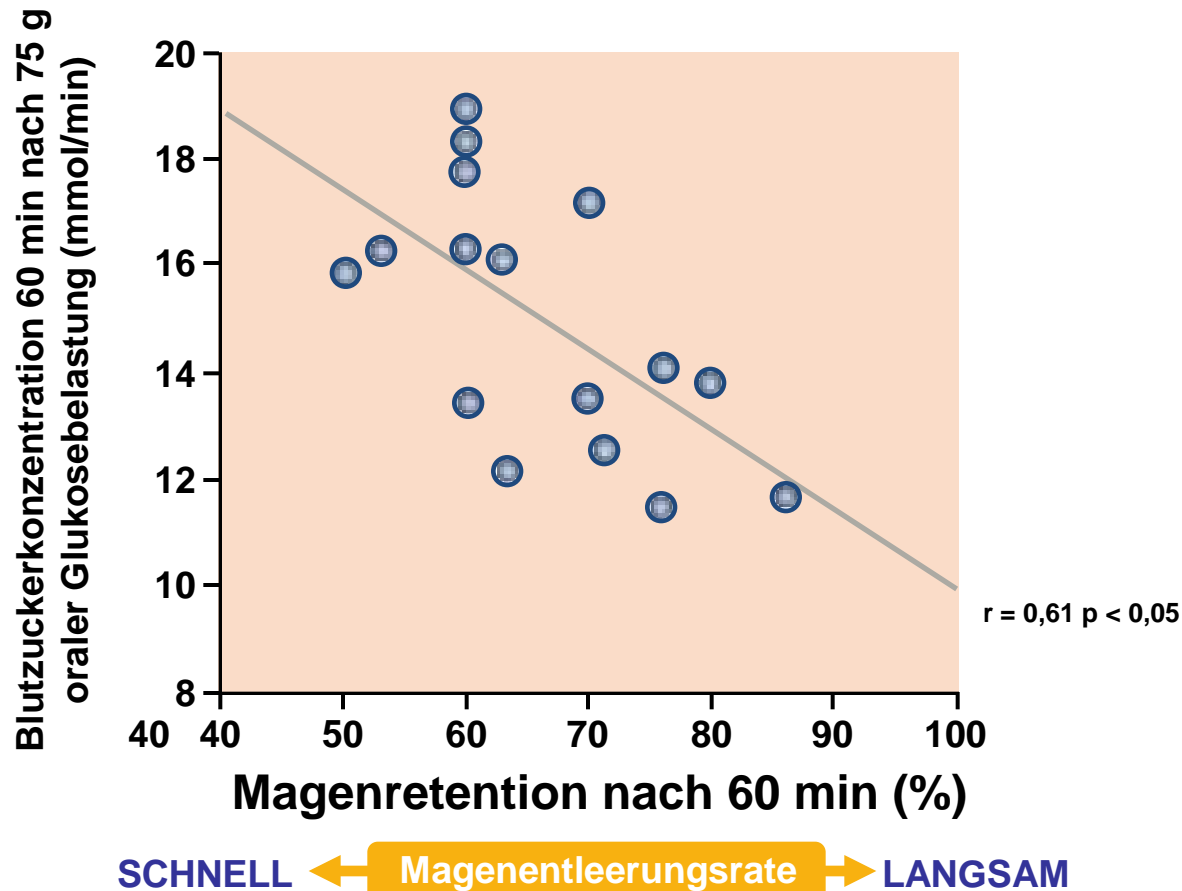
Nur geringe Nutzung der Magenentleerung bei kontinuierlicher Gabe vs. hoher Nutzung bei prandialer Gabe des gleichen Wirkstoffs

- **Problem:** Bei der kontinuierlichen Gabe von GLP-1-RA kommt es schon bei einer 2. Mahlzeit zu einer signifikant weniger verzögerten Magenentleerung als nach der 1. Mahlzeit. **Grund:** Die GLP-1-induzierte Verzögerung unterliegt einer raschen Tachyphylaxie auf der Ebene der Aktivierung des Nervus vagus. => Eine **chronische Anwendung schwächt den Effekt auf die ppBZ-Senkung:**



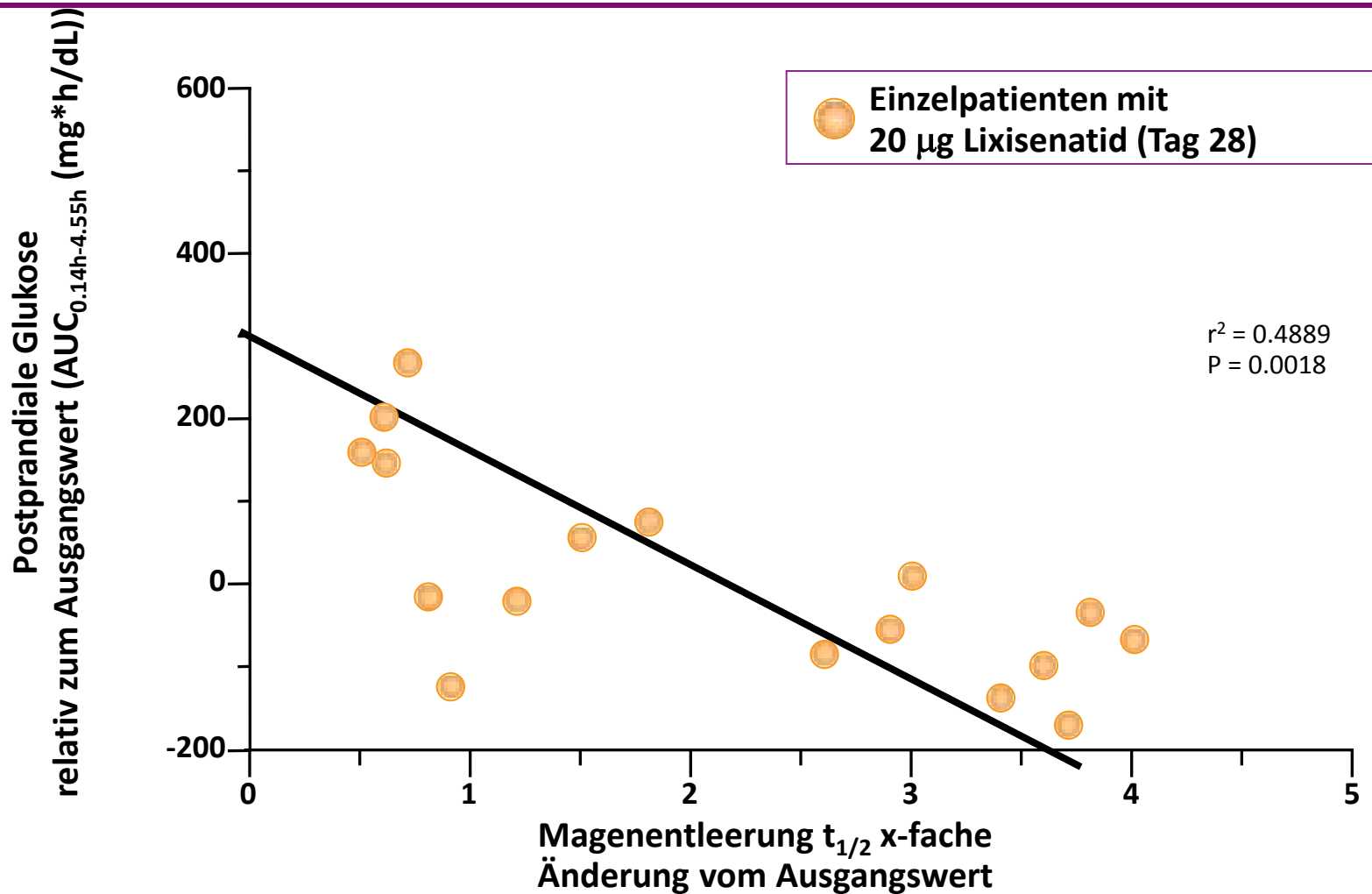
Durch die Wahl eines prandialen GLP-1-RA lässt sich der **ppBZ gezielt über die stark verzögerte Magenentleerung** beeinflussen. => Effekt bleibt auf die Mahlzeit beschränkt und wirkt sich deshalb nur postprandial aus.

Die Magenentleerungsrate ist aber eine wichtige Determinante des postprandialen Blutzuckers



Jones KL et al. *J Nucl Med.* 1996; 37: 1643-1648

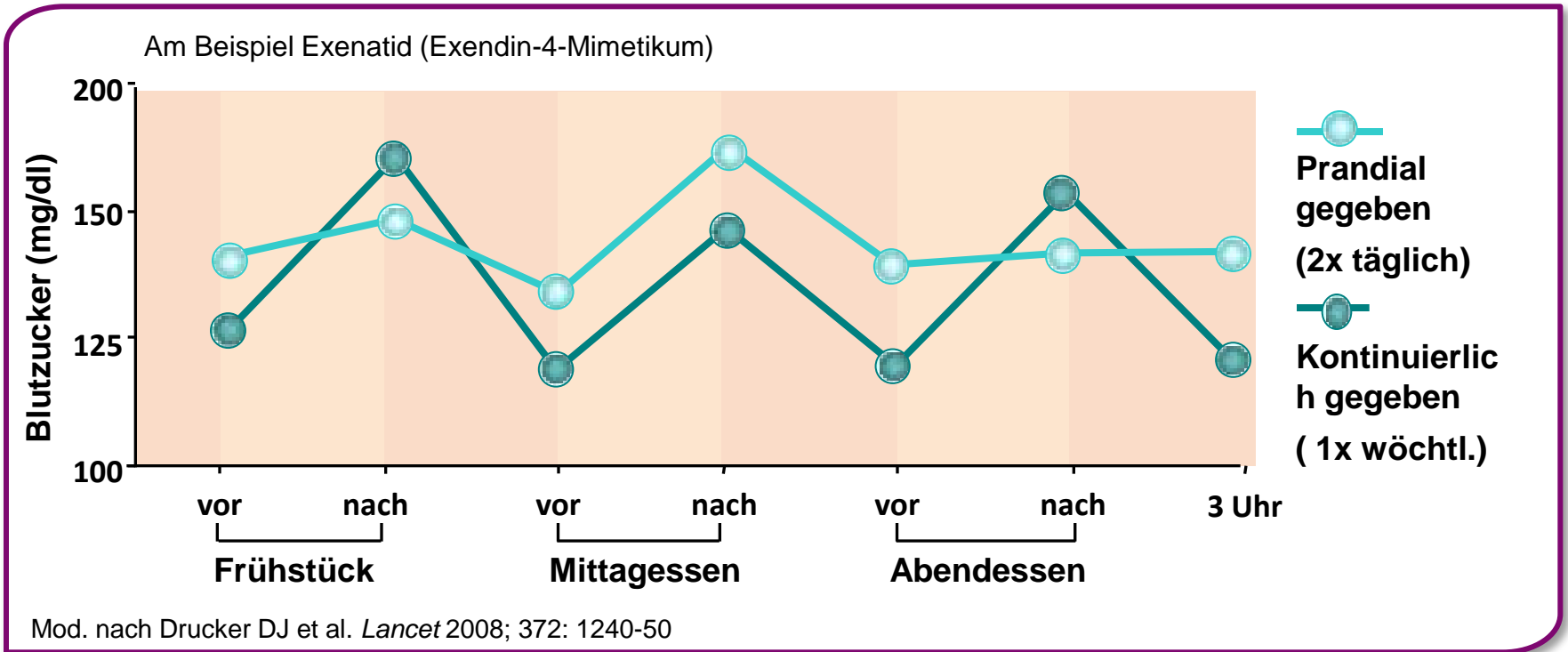
Nutzung der verzögerten Magenentleerung zur Senkung des postprandialen Blutzuckers mit Lixisenatide



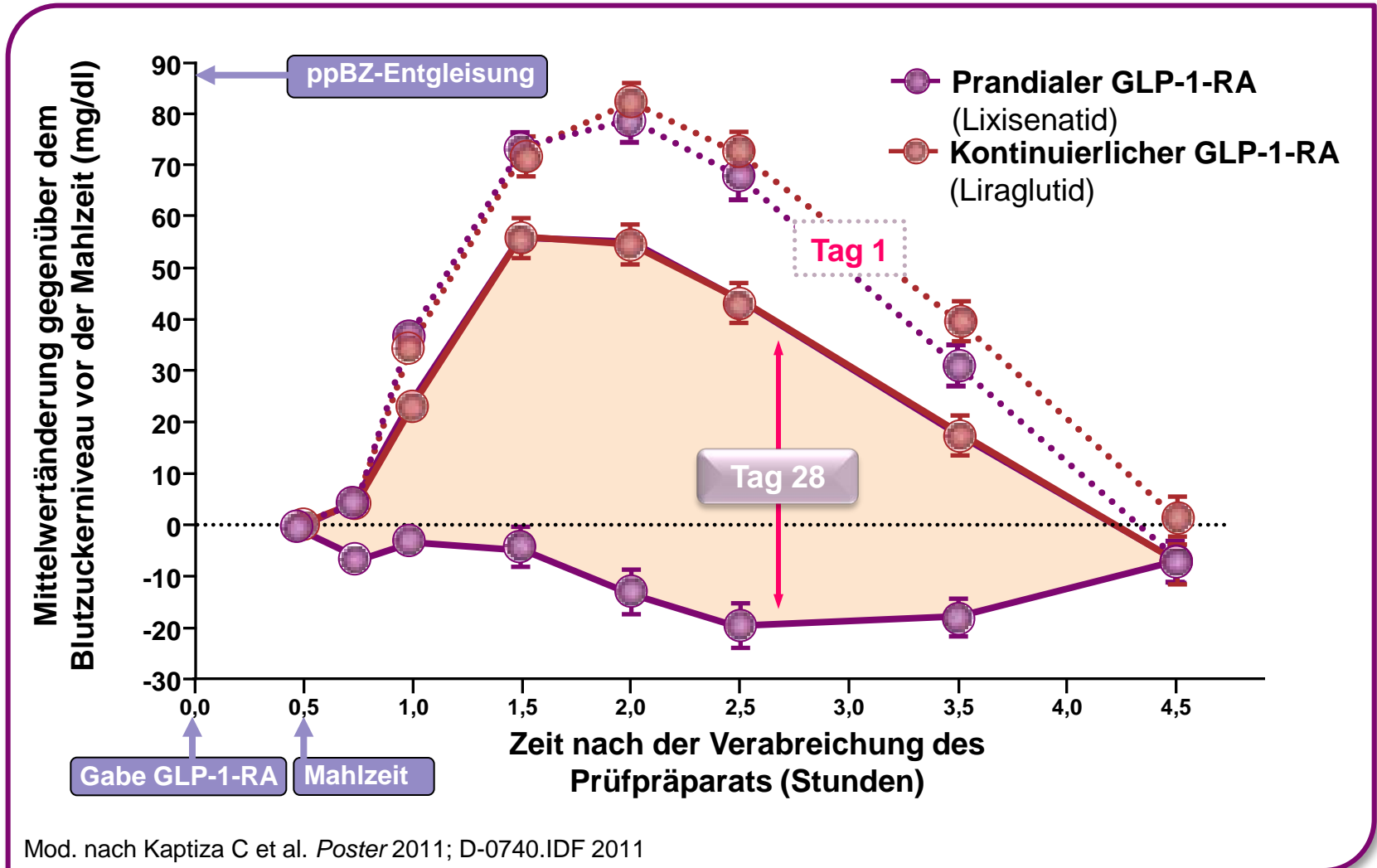
Lorenz M et al. Diabetologia 2012; 55 (Suppl.1): S333, 808-P

Einfluss auf das Blutzuckertagesprofil – Prandiale vs. kontinuierliche Gabe

- Der unterschiedlich starke Effekt auf NBZ bzw. ppBZ ist **nicht substanzspezifisch**, sondern richtet sich danach, wie lange es nach der Gabe zum Agonismus am Rezeptor kommt (Pharmakokinetik).
- Die prandiale Gabe senkt speziell den Blutzucker nach den Mahlzeiten stark (während der Blutzuckerspiegel bei kontinuierlicher Gabe nach jeder Mahlzeit über den leitliniennahen Zielen von 140mg/dl bzw. 7,8 mmol/l liegen, s. Grafik):



Einfluss von GLP-1-RA auf den postprandialen Blutzucker – Prandiale vs. kontinuierliche Gabe nach einer definierten gleich großen Testmahlzeit



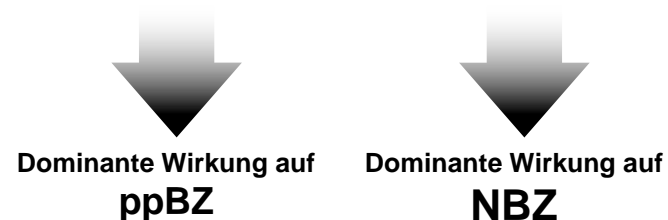
Mod. nach Kaptiza C et al. Poster 2011; D-0740.IDF 2011

Nach Gabe eines prandialen GLP-1-RA kommt es zu einer starken Senkung des ppBZ.

Wirkmechanismen im Überblick – Prandiale vs. kontinuierliche GLP-1-RA


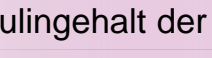




		Prandial	Kontinuierlich
Mechanismen im Nüchternzustand	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinsekretion ↑ • Glukagonsekretion ↓ 	+/0 +/0	++ ++
Mechanismen im postprandialen Zustand	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinsekretion ↑ • Glukagonsekretion ↓ • Magenentleerung ↓ • Nahrungsaufnahme ↓ 	+++ +++ +++ ++	++ ++ + ++
Klinische Wirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Blutzucker ↓ • ppBZ-Entgleisung ↓ • Körpergewicht ↓ 	+ +++ +	+++ ++ +

Mod. nach Fineman MS et al.
Diabetes, Obesity & Metabolism 2012; 14: 675-88



- **Prandiale GLP-1-RA-Anwendung:** Effektivität der Magenentleerung als eigenständiger Effekt bleibt erhalten und damit die stärkere Wirkung auf den ppBZ.
- **Kontinuierliche GLP-1-RA-Anwendung:** Verzögerung der Magenentleerung wird abgeschwächt und damit wenig Wirkung auf den ppBZ.

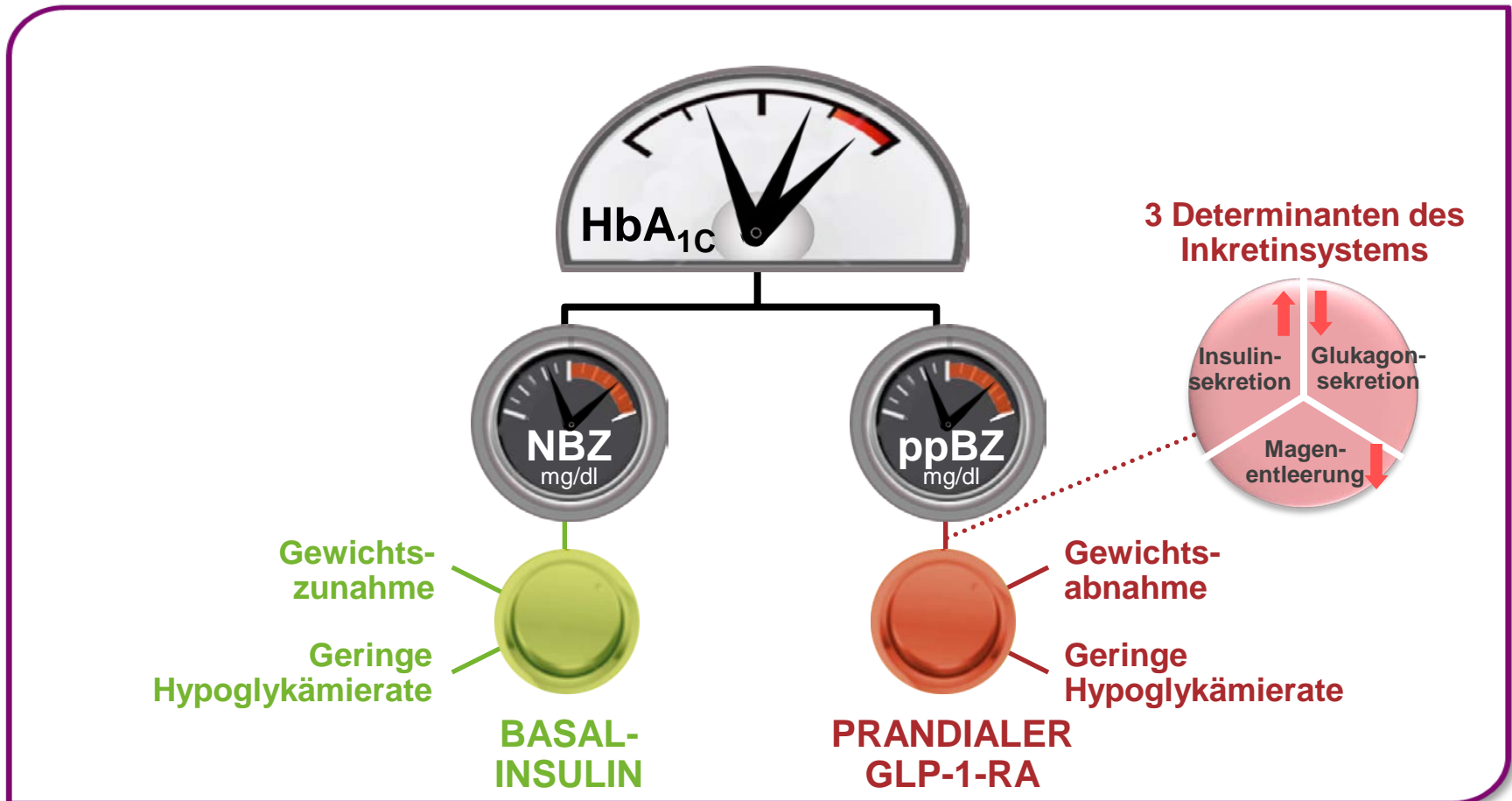
Kombination von GLP-1-RA und Basalinsulin – Pathophysiologische Ansatzpunkte im Überblick

GLP-1-Wirkung	Problem bei Typ-2-Diabetes	Basalinsulin-Wirkung
	 <p>β-Zellmasse ↓</p>	Erhalt der β-Zellfunktion
Insulin-Biosynthese ↑	 <p>Insulingehalt der Inseln ↓</p>	Insulingehalt ↑
Insulinsekretion ↑ (Glukose-abhängig)	 <p>gestörte Insulinsekretion</p>	Endogene Insulinsekretion ↑
Glukagonsekretion ↓ (Glukose-abhängig)	Glukagonsekretion ↑	Glukagonsekretion ↓
Hepatische Glukoseproduktion ↓	 <p>Hepatische Glukoseproduktion ↑</p>	Hepatische Glukoseproduktion ↓
Insulinwirkung ↑	 <p>Glukose-Aufnahme ↓</p>	Glukose-Aufnahme ↑
Magenentleerung ↓	 <p>Abnormale Magenmotilität</p>	

- **Prandiale GLP-1-RA und Basalinsulin:** Ergänzen sich teilweise synergistisch in ihrer Wirkung => Eignen sich deshalb zu einer Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetes mellitus.
- Bei der **prandialen Anwendung** eines GLP-1-RA bleibt die Effektivität der Magenentleerung erhalten und damit die Wirkung auf den ppBZ.

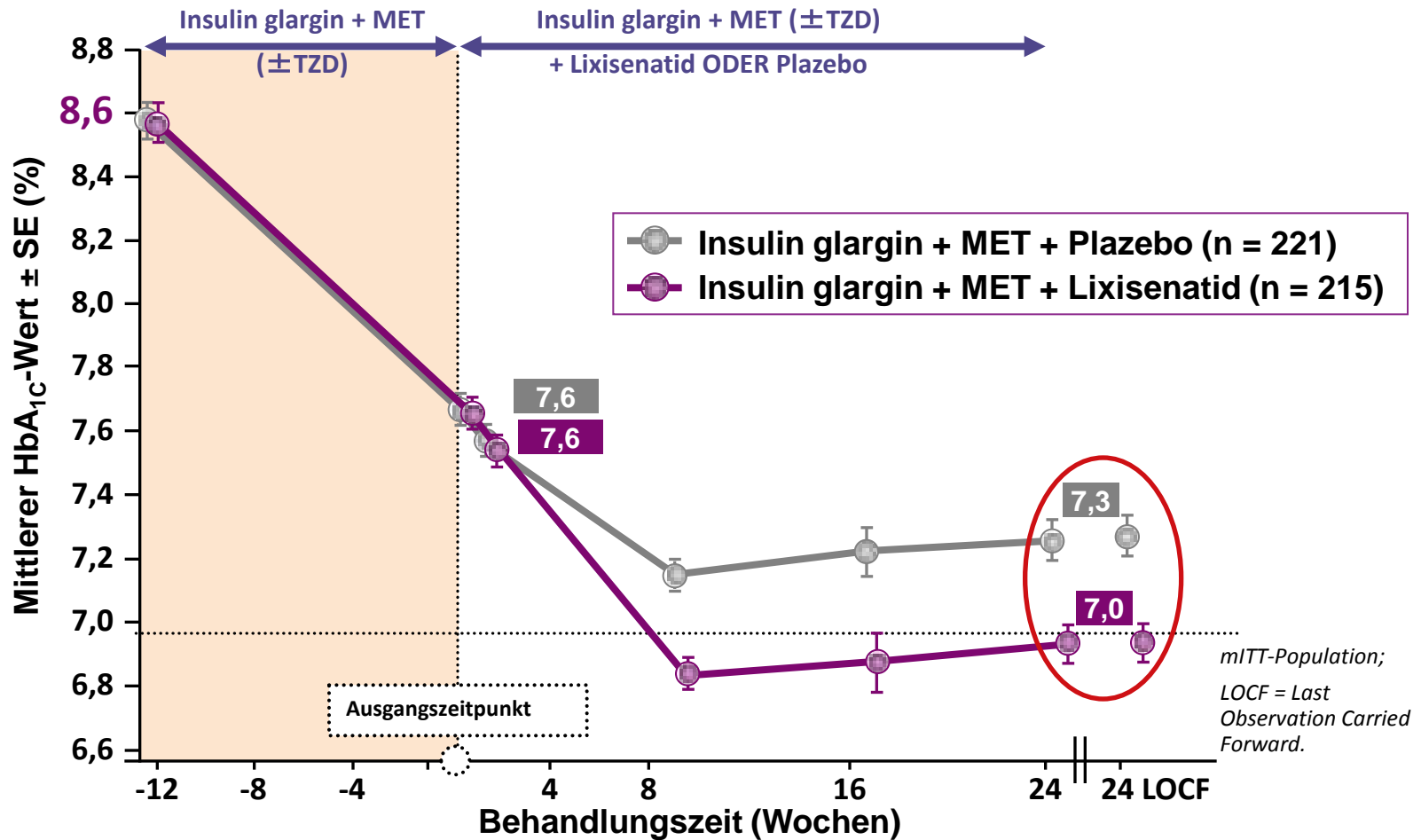
Prandiale GLP-1-RA und Basalinsulin ergänzen sich effektiv in ihren Wirkungen

- Kombinationstherapie GLP-1-RA + Basalinsulin => Gezielte Senkung von ppBZ bzw. NBZ:



- **Fehlende Hypoglykämien** und ein **positiver Einfluss auf den Gewichtsverlauf**, machen prandiale GLP-1-RA zu interessanten Therapieoptionen in Kombination mit Basalinsulin.
- GLP-1-RA haben zudem einen positiven Effekt auf Blutdruck, Blutfette und Entzündungswerte.

Nutzung der 12-wöchigen Titration des NBZ und folgende Zugabe des prandialen GLP-1RA Lixisenatid zur Gesamtsenkung des HbA_{1c}-Werts in der GetGoal-Duo1-Studie



Rosenstock J et al. Diabetes 2012; 61 (Suppl. 1); A18 62-OR

Zusammenfassung

1 Prandiale GLP-1-RA nutzen das natürliche Inkretinsystem wirkungsvoll

- durch die günstige Beeinflussung der 3 kritischen Faktoren: Insulinsekretion, Glukagonsekretion und Magenentleerung.
- Der blutzuckersenkende Effekt durch die Hemmung der Magenentleerung ist ein zusätzliches und eigenständiges Wirkprinzip der GLP-1-RA und fokussiert damit auf die Kontrolle des postprandialen Blutzuckerspiegels.

2 Prandiale GLP-1-RA nutzen das Inkretinsystem effektiv

- durch starke Hemmung der Magenentleerung und damit relativ hohe Steigerung des Insulinspiegels nach der Mahlzeit (bezogen auf die noch im Dünndarm ankommende Glukose). Dadurch erreichen bestimmte prandiale GLP-1-RA, wie z.B. Lixisenatide, eine besonders starke Senkung des postprandialen Blutzuckers.
- Durch die Blutglukose-abhängige Wirkung des Inkretineffekts bleibt die Wirkung der prandialen GLP-1-RA auf die Mahlzeiten beschränkt. => Verstärkung des natürlichen Inkretineffekts durch die physiologisch vergleichbare Wirkung am Rezeptor. Kein Hypoglykämierisiko.

Zusammenfassung – Fortsetzung

3 Prandiale GLP-1-RA können mit Basalinsulin kombiniert werden

- aufgrund komplementärer Wirkmechanismen und Wirkungen, die bei geringerer Gewichtszunahme (oder sogar Gewichtsabnahme) und einer niedrigen Hypoglykämierate zu einer effektiven Kontrolle der HbA_{1c}-Werte führen.

4 Einsatz auch in späteren Diabetesstadien möglich

- da der verzögernde Effekt prandialer GLP-1-RA auf die Magenentleerung auch über einen längeren Zeitraum anhält.
- In der Progredienz des Typ-2-Diabetes kommt es zu einer Abnahme der β -Zellfunktion. Auch die Magenentleerung kann im Rahmen von Folgeschäden durch die autonome diabetische Neuropathie negativ beeinflusst werden. Prandiale GLP-1-RA setzen hier 2-fach an, indem sie die postprandiale Insulinausschüttung stimulieren und die Magenentleerung stark verzögern.