

Stoffwechsel – Diabetes mellitus

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Definition

Historisches

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Definition Diabetes mellitus

Der Begriff „Diabetes mellitus“ umschreibt eine heterogene Gruppe metabolischer Störungen, welche (ohne antihyperglykämische Therapie) durch eine chronische Hyperglykämie charakterisiert sind.

Namensgebung Diabetes mellitus

- Erste Erwähnung von „*klebrig-süßen Urin*“ im ca. 6. Jh. v. Chr. in Indien
- Araetus von Kappadokien (1. Jh. n. Chr.):
„Diabetes“ ist „*eine Erkrankung, welche Fleisch und Gliedmaßen in den Urin einschmelzt*“
- „Diabetes“ aus dem Griechischem „*Durchfluss*“
- Thomas Willis (1621 – 1675) ergänzte „mellitus“
- „mellitus“ aus dem Lateinischen „*honigsüß*“

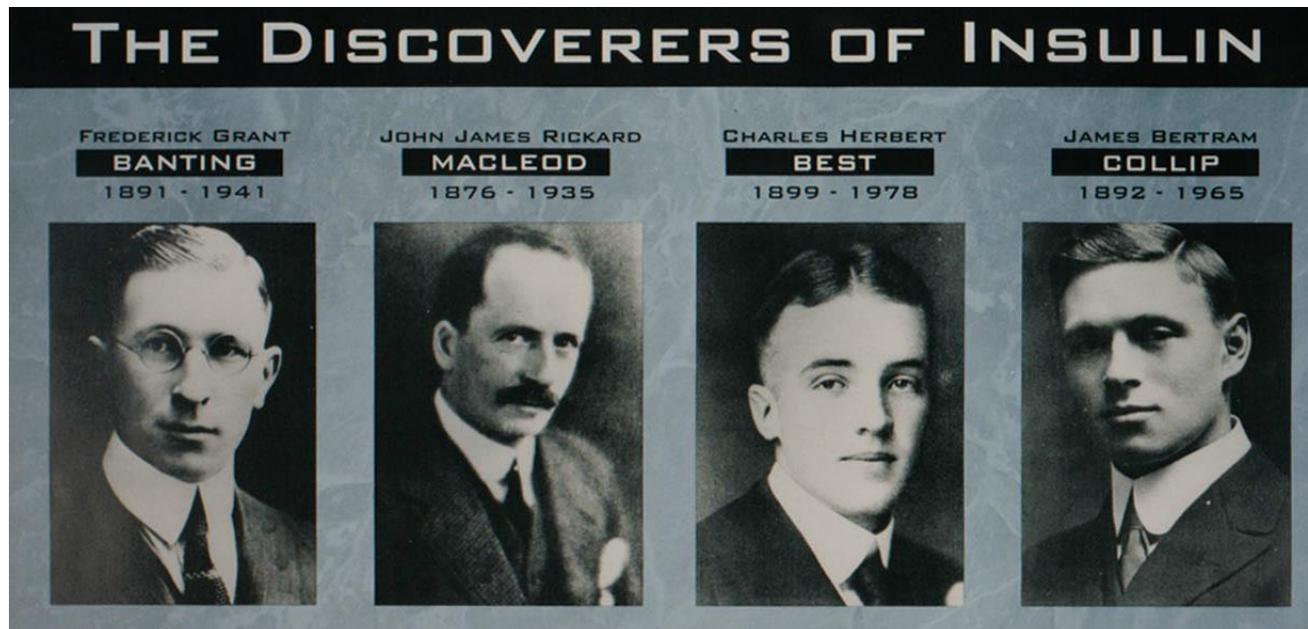
Historisches

- Paul Langerhans (1847 – 1888) beschrieb Inselzellen
- 1893 „*Langerhans'sche Inseln*“
- 1910 Bezeichnung „Insulin“ aus dem lateinischen „*insula*“



Historisches

- F. G. Banting und C. H. Best 1921 Extraktion von Insulin aus tierischen Bauchspeicheldrüse
- 1922 Therapie eines Patienten im durch Banting/Best mit Rinderinsulin
- 1923 Vergabe des Nobelpreis für Banting/MacLeod/Best/Collip



Epidemiologie

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Epidemiologie - weltweit

- Weltweit 1 von 11 Erwachsenen mit DM2
→ Entspricht 415 Millionen Menschen
→ Schätzung: 642 Millionen im Jahr 2040
- Anstieg a. e. bei Zunahme der Risikofaktoren
- In **90% der Patienten** besteht ein DM2
- Weltweit ca. 45,8% nicht diagnostiziert

Epidemiologie - weltweit

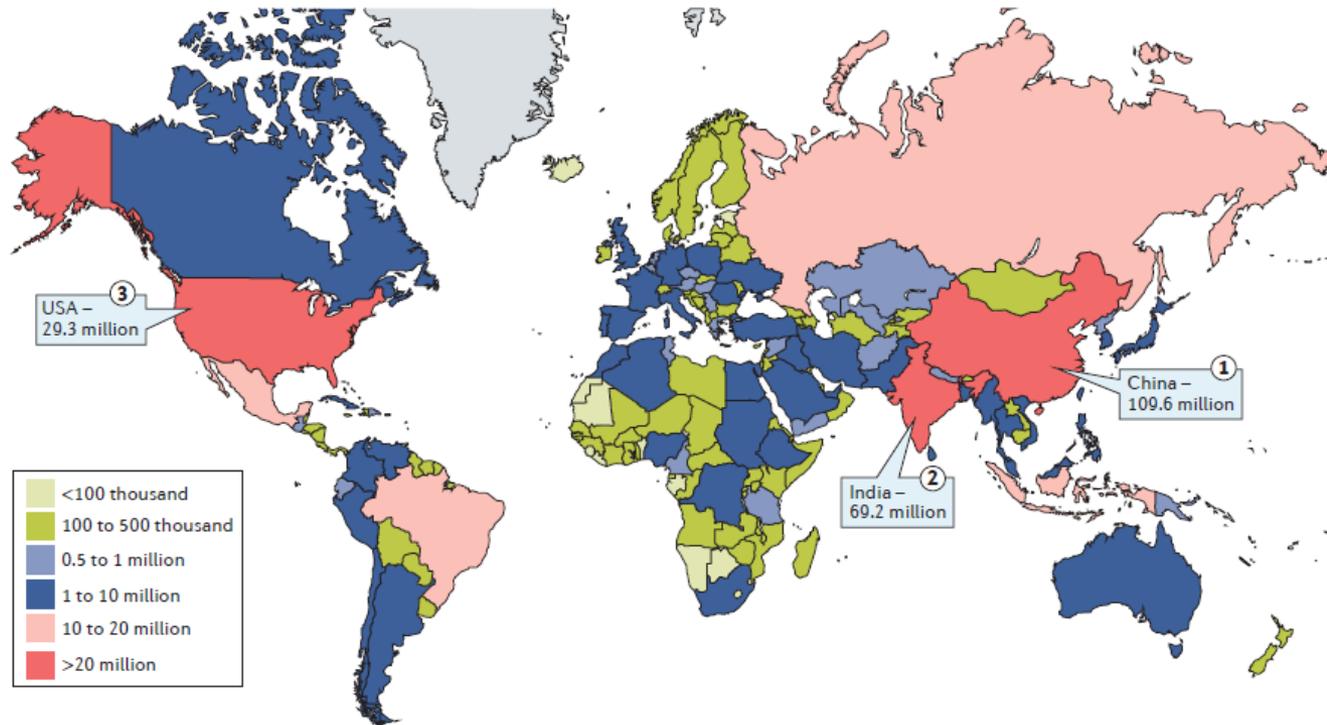


Figure 1 | Estimated total number of adults (20–79 years) living with diabetes mellitus, highlighting the top three countries or territories for number of adults with diabetes mellitus (20–79 years) in 2015. It was estimated that in 2015, 415 million adults aged 20–79 years had diabetes mellitus worldwide, and about 46.5% of them lived in three countries: China, India and the USA. The colour of the country or territory in the map relates to the total number of adults aged 20–79 years living with diabetes mellitus in the area. Figure adapted with permission from REF. 1, International Diabetes Federation Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas, 7th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015 <http://www.diabetesatlas.org>.

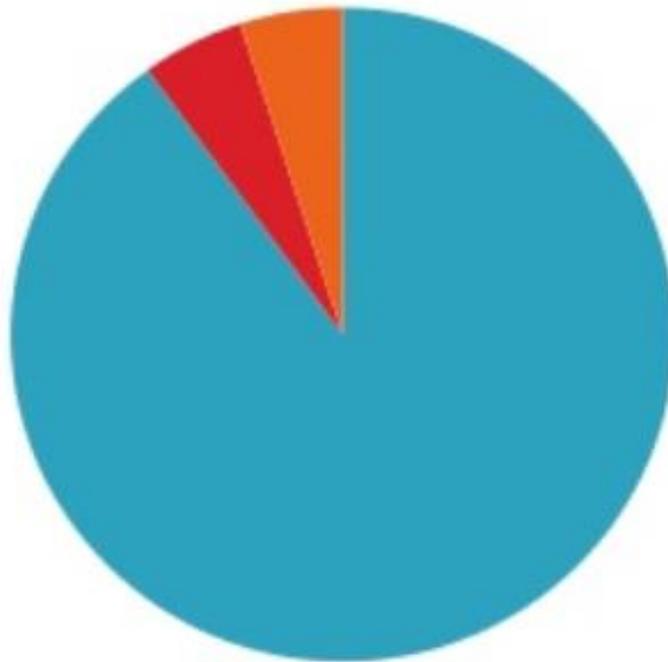
1. China (109 Millionen) 2. Indien (69 Millionen) 3. USA (29 Millionen)

Diabetes Prävalenz in Deutschland:

- Gesamt-Prävalenz von ca. 9,2% durch das RKI
- Altersabhängigkeit der Prävalenz
- Geschlechtsabhängigkeit (Männer > Frauen)
- Abhängigkeit vom Bildungs-Status
- Erhöhte Inzidenz in „Ost-Deutschland“ verglichen mit „West-Deutschland“

Epidemiologie - Deutschland

- Prävalenz von 8,7% Diabetes mellitus Typ 2
- Prävalenz von 0,5% Diabetes mellitus Typ 1



- Diabetes Typ 2
- Diabetes Typ 1
- Sonstige Diabetesformen

Epidemiologie - Deutschland

Abbildung 15. Prävalenz des dokumentierten Diabetes bei gesetzlich krankenversicherten Erwachsenen in % nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013. Quelle: DaTraV-Daten; nach Schmidt et al.²⁵

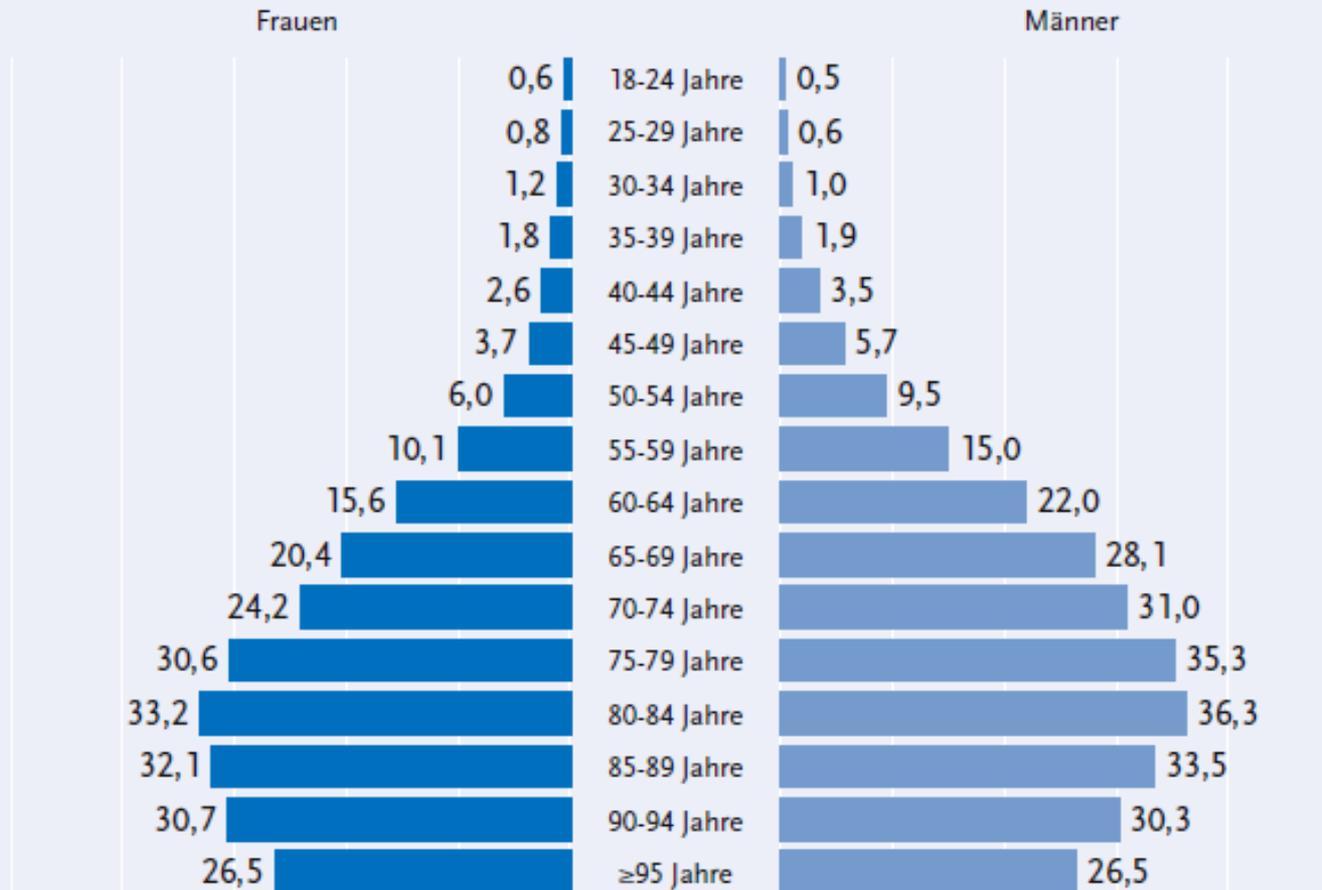
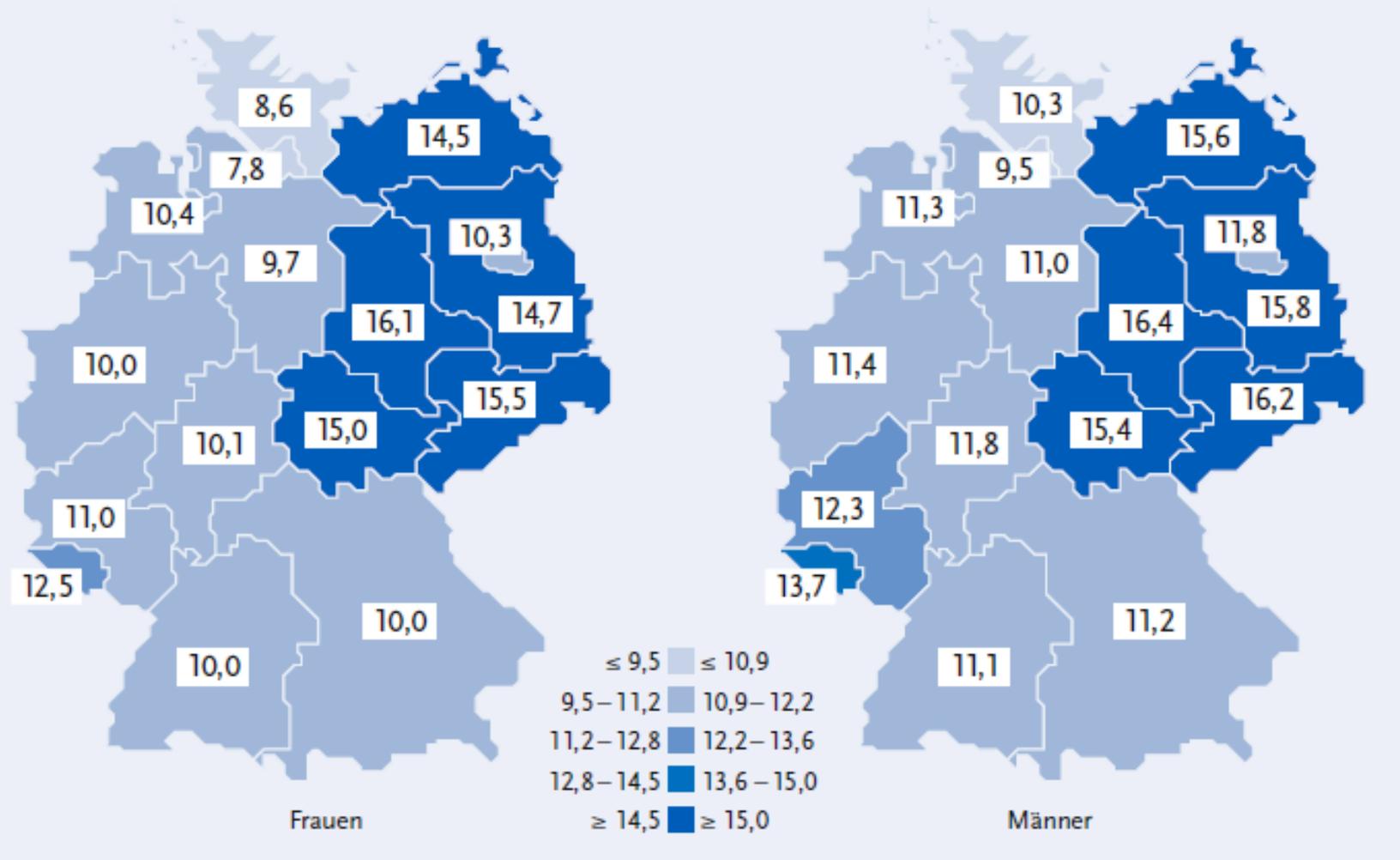


Abbildung 16. Prävalenz des dokumentierten Diabetes bei gesetzlich krankenversicherten Erwachsenen in % nach Bundesland und Geschlecht im Jahr 2011. Quelle: DaTraV-Daten; nach Schmidt et al.²⁵

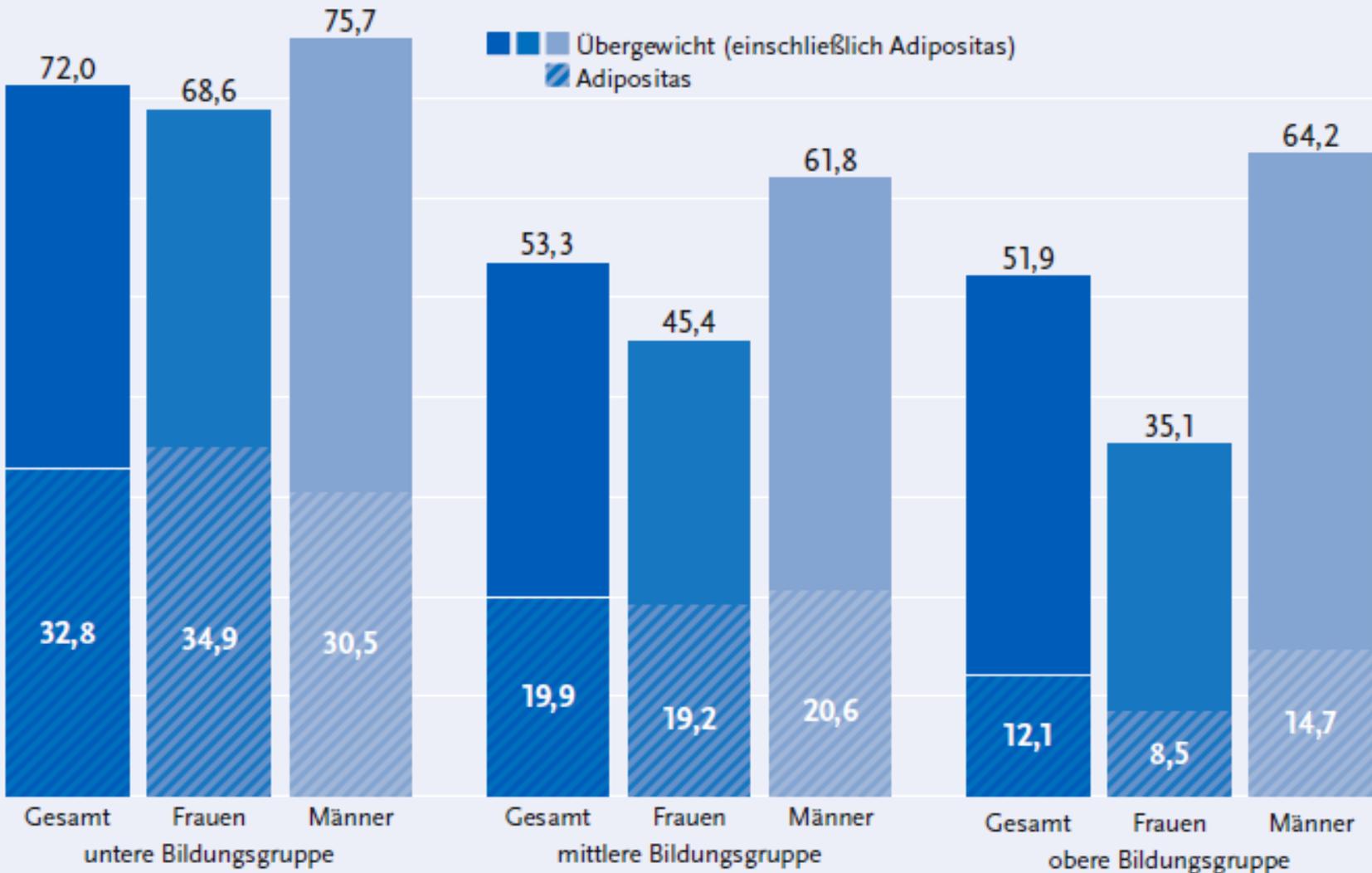
Epidemiologie - Deutschland

Abbildung 16. Prävalenz des dokumentierten Diabetes bei gesetzlich krankenversicherten Erwachsenen in % nach Bundesland und Geschlecht im Jahr 2011. Quelle: DaTraV-Daten; nach Schmidt et al.²⁵



Epidemiologie - Deutschland

Abbildung 8. Prävalenz von Übergewicht (einschließlich Adipositas) und Adipositas in % in der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung nach Bildungsgruppe und Geschlecht im Jahr 2010. Quelle: DEGS1; eigene Berechnung



Klassifikation

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Klassifikation Diabetes mellitus

Definition der Ziele eines Klassifikations-Systems durch die WHO 1979/2019¹:

1. Therapieentscheidung leiten
 2. Erforschung Ätiopathogenese stimulieren
 3. Basis für epidemiologische Studien
- Aktuelle Klassifikation anhand Ätiopathogenese

In der Praxis ist die bestmögliche Therapie des Patienten entscheidend und nicht die minutiöse Zuordnung zu einer Klasse.

¹ World Health Organization. 2019. Classification of Diabetes mellitus.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>

Klassifikation Diabetes mellitus

- **Typ 1-Diabetes**
 - Immunologisch bedingter Typ 1-Diabetes
 - LADA (latent autoimmune diabetes in adults)
 - Checkpoint-Inhibitor-induzierter Typ 1-Diabetes
- **Typ 2-Diabetes**
- **Andere spezifische Diabetestypen**
 - Diabetes bei Erkrankungen der **exokrinen Bauchspeicheldrüse** (z.B. Pankreatitis, Pankreaskarzinom)
 - Diabetes bei Endokrinopathien (z.B. Cushing-Syndrom, Akromegalie)
 - **Medikamentös-chemisch** induzierter Diabetes mellitus (z. B. Glukokortikoide)
 - Diabetes bei Genetischen Defekten:
 - **Defekte der Insulinsekretion (MODY)**
 - Defekte der Insulinwirkung
 - Seltene Formen eines Autoimmunvermittelten Diabetes (z. B. Stiff-man Syndrom)
 - Genetische Syndrome mit Assoziation zu Diabetes mellitus
- **Gestationsdiabetes**

¹ Matthias Nauck, Christian Gerdes, Astrid Petersmann, Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf. 2020. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/leitlinien>

Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 1

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1

- Typ-1-Diabetes als polygenetische Erkrankung
- **Genetische Risikofaktoren:**
 - HLA-Klasse II Haplotypen auf Chromosom 6¹
 - weitere Gene (z. B. PTPN22, INS)

→ **Es besteht eine geringe Penetranz der genetischen Risikofaktoren²**

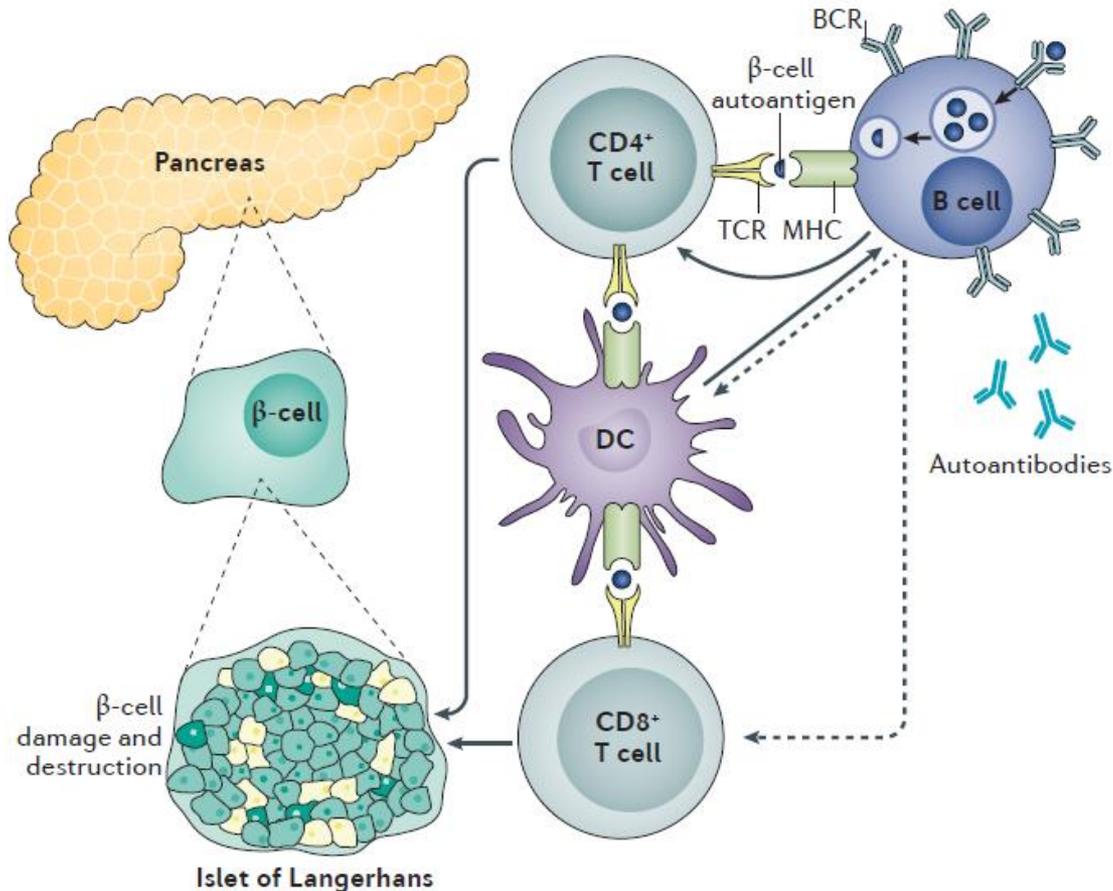
¹ Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen JE, Ryder LP, Nielsen LS, Thomsen M, Svejgaard A. 1974. HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet, 2 (7885):864-866.

² Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark A. 2017. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers, 3:17016.

- **Umweltfaktoren als Trigger der Autoimmunität** (Virusinfektion, Ereignisse während der Schwangerschaft, Einnahme der ersten Nahrung)
- **Durch den Umweltfaktor wird eine Antigenpräsentation von β -Zell-Antigenen auf dendritischen Zellen ausgelöst.**

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1

Durch die Antigenpräsentation kommt es zur Aktivierung von CD4⁺-, CD8⁺-T-Zellen und B-Zellen.

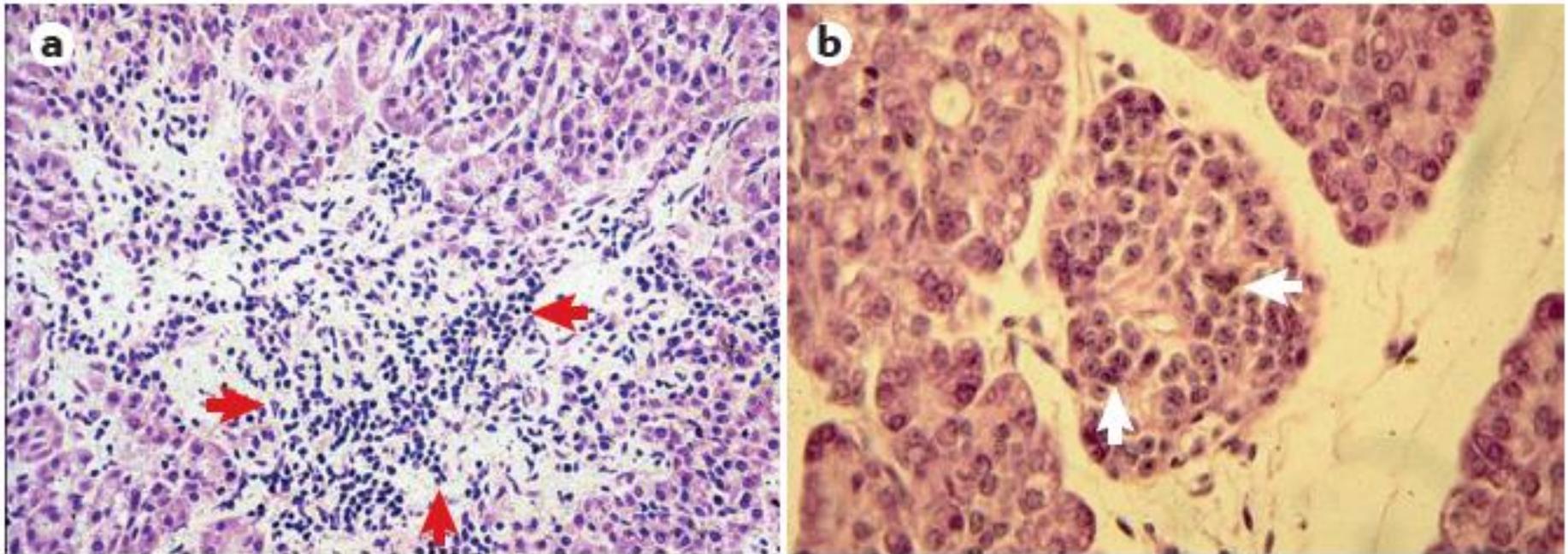


B-Zellen produzieren typische Antikörper:

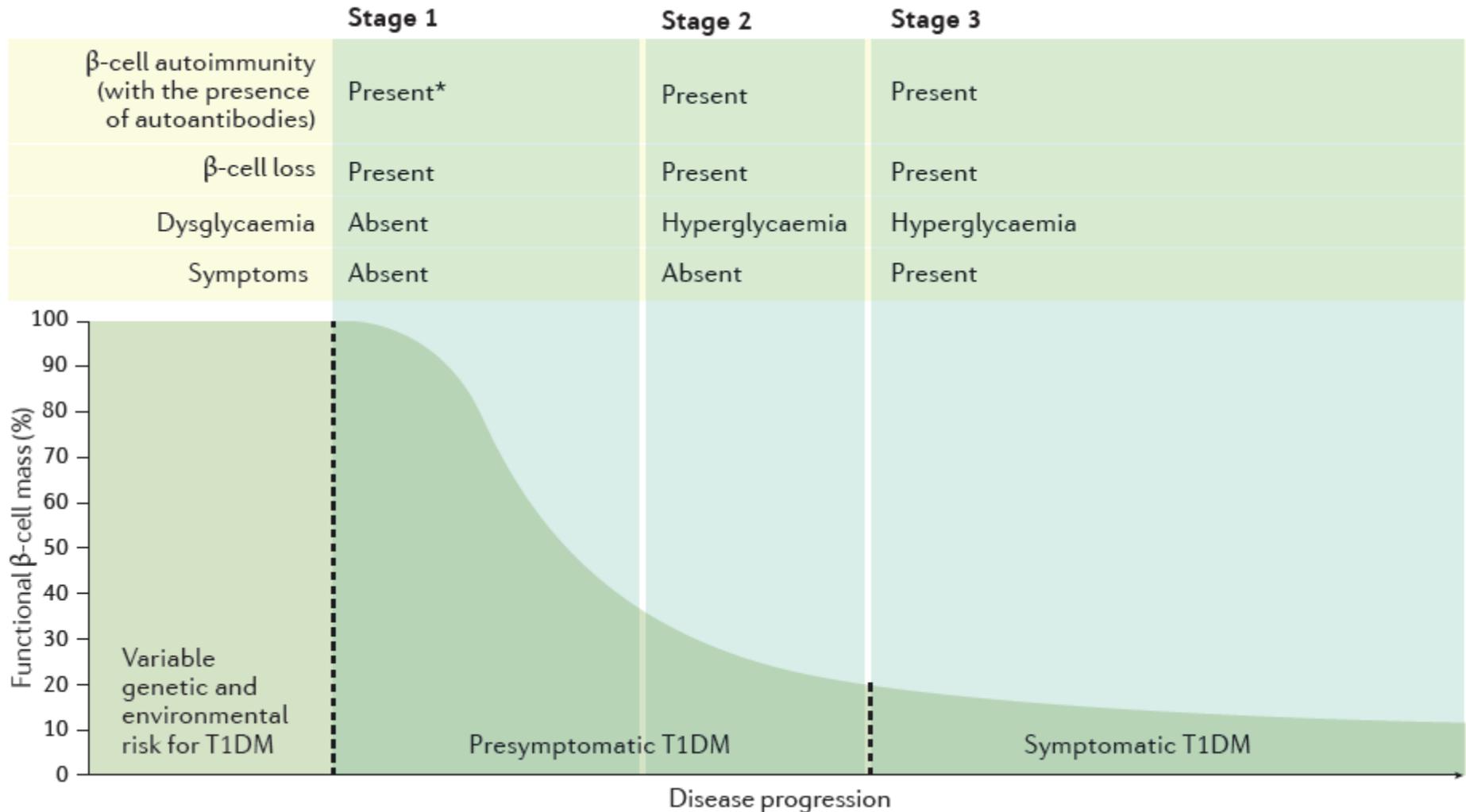
- Glutamat-Decarboxylase-Antikörper
- Insulin-Antikörper
- Inselzell-Antikörper
- Thyrosinphosphatase Insel-Antigen 2- Antikörper
- Zink-Transporter 8-Antikörper

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1

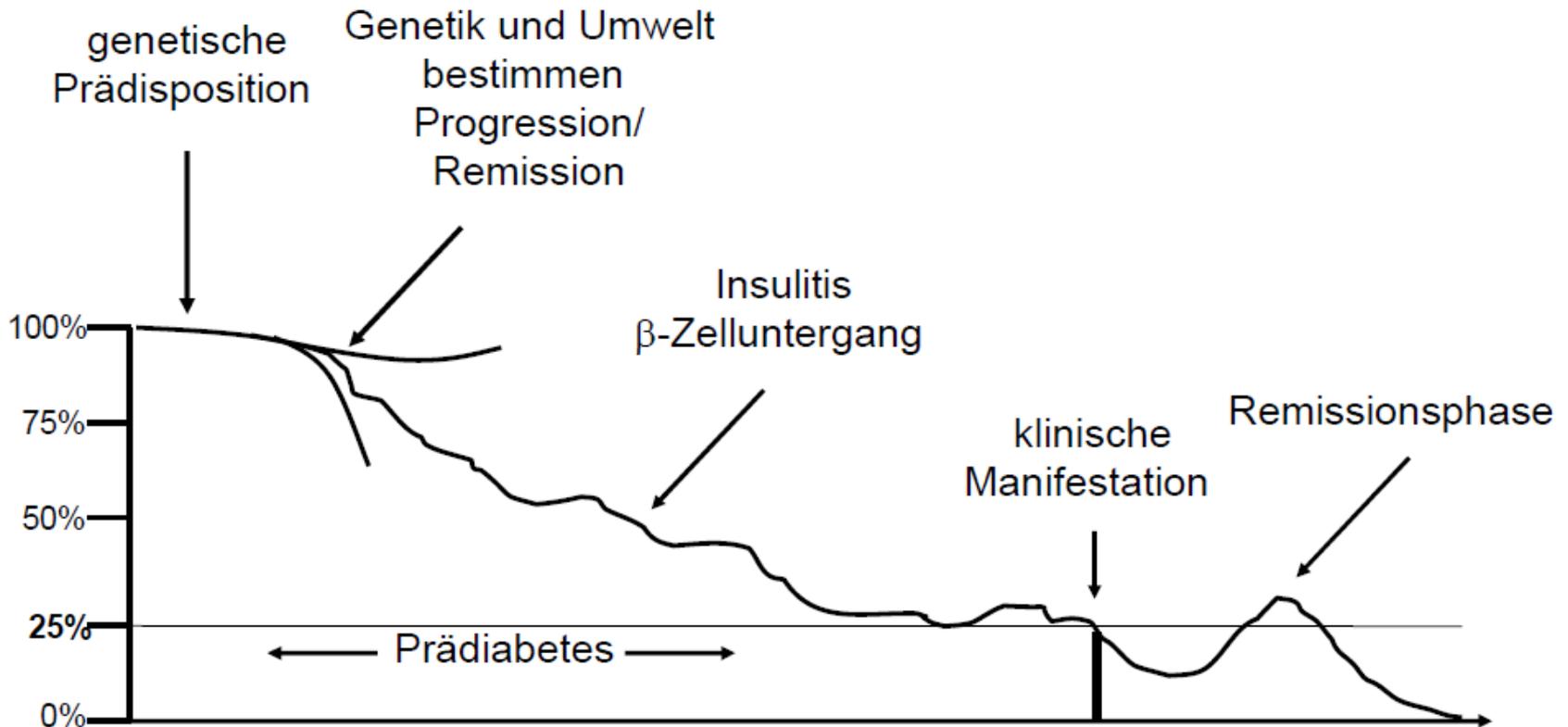
- Entstehung einer Insulinitis
- selektiven Zerstörung der β -Zellen
- erhaltener Sekretion von: Glukagon, Somatostatin, Pankreatischen Polypeptid.



Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1

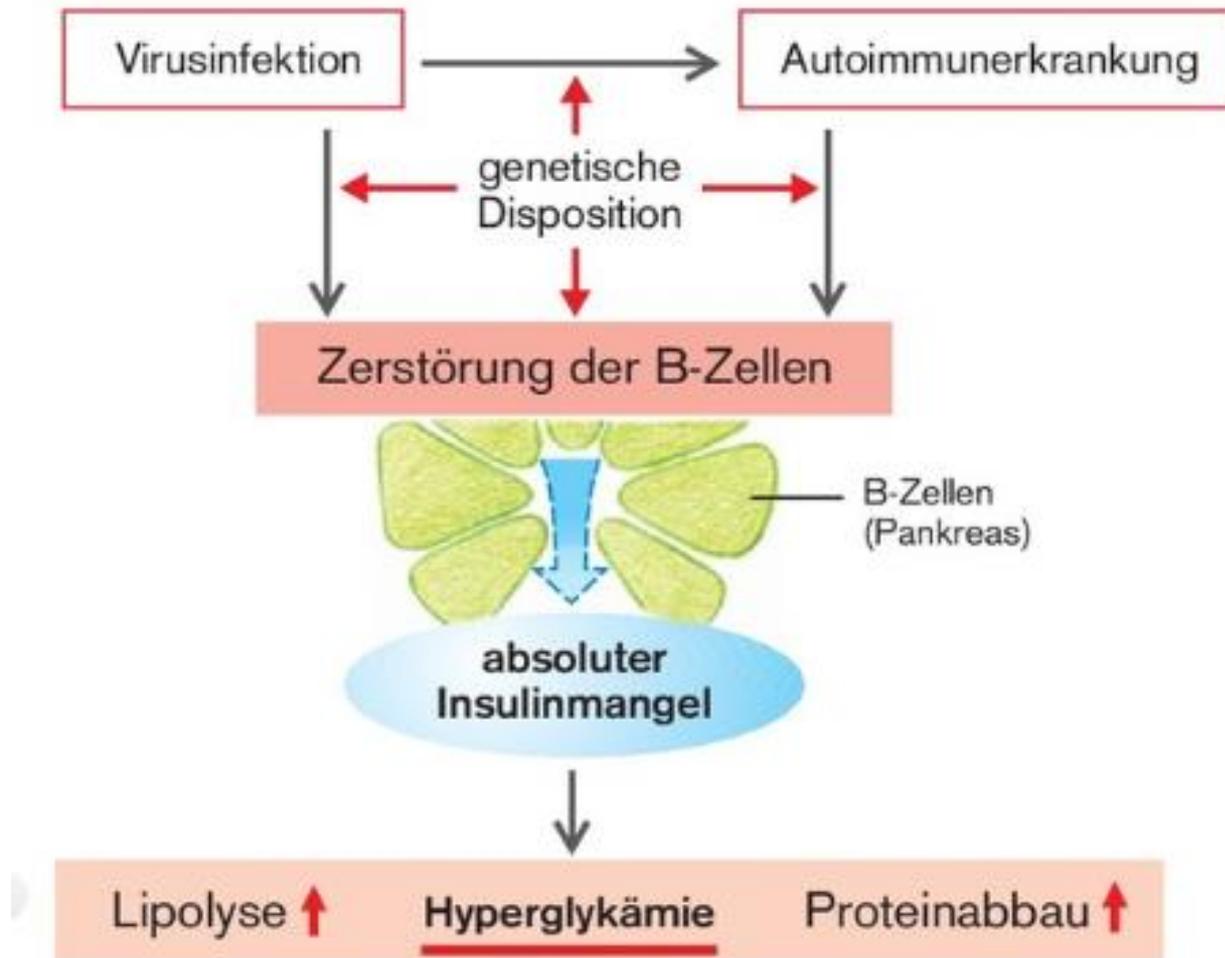


Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1



„Honeymoon-Phase“: zwischenzeitliche Reduktion Insulinbedarf nach Manifestation eines DM1 und Initiation Insulin-Therapie

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 1



→ Typ 1-Diabetes mellitus mit **absoluten Insulinmangel**

Patientenbeispiel

Pauline T. (20.02.2004): 51kg, 175cm

- Seit 3 Monaten abgeschlagen und sehr müde
- Häufig Bauchschmerzen, Polyurie (nachts stündlich) und Polydipsie
- Gewichtsverlust von ca. 6kg in 3 Monaten

- Blutglukose: 26mmol/l
- pH: 7,34 (7,35 - 7,45)
- pCO₂: 4,76 (4,93 – 6,67)
- BE: -6,1 (-2 - +3)
- HbA_{1c}-Wert: 13,6%

Patientenbeispiel

Pauline T. (20.02.2004):

- U-Status: Glucose +++++, Ketonkörper: ++
- Autoantikörper: GAD 22,2U/ml (<0,9)
- Tyroxin Phosphatase 105 IE/ml (<10)
- Zinktransporter8 <10 E/ml (<15)
- C-Peptid 0,4 ng/ml (1,1-4,4ng/ml)

Typ 1 Diabetes mit klassischer Autoimmunität und absolutem Insulinmangel.

Typ 1 Diabetes mellitus: LADA

LADA (Latent autoimmune diabetes in adults):¹

- Diagnosestellung im Alter von ≥ 30 Jahren
- Beginn einer Insulintherapie nach ≥ 6 Monaten nach Diagnosestellung
- Nachweis von Diabetes-typischen Autoantikörper

→ **Mischbild** aus DM1 und DM2

¹ Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. 2005. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia, 48 (11):2206-2212.

Typ 1 Diabetes mellitus: LADA

Klinik:

- Alter > 30 Jahre
- BMI: normal bis adipös
- Beginn meist nicht akut
- Autoimmunität erhöht
- Ketose selten
- Insulinresistenz erhöht oder nicht erhöht
- Insulinabhängigkeit nach wenigen Monaten bis Jahren
- Risiko für MetSyn erhöht
- HLA-Suszeptibilität

Mäßige genetische Suszeptibilität für Typ-1-Diabetes

- Normal
- Übergewicht
- Adipös

Inselzell-Autoimmunität
GAD-AK +

β -Zell-Apoptose

Absoluter Insulinmangel

Genetische Suszeptibilität für Typ-2-Diabetes

Adipös

Inselzell-Autoimmunität
IA-2-AK +

Beschleunigter β -Zell-Funktionsverlust

Qualitative + quantitative Insulinsekretionsstörung

LADA
Starke Heterogenität

Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2

Typ-2-Diabetes als polygenetische Erkrankung

- GWAS konnten >100 Gen-Loci identifizieren
- Stärkste Assoziation mit SNP in TCF7L2
- 85% der Vererbung nicht durch SNP erklärt (Epigenetik, Gen-Umwelt-Interaktion)

→ **Prävalenz der Risiko-Allele in Normalbevölkerung beträgt ca. 54%**

→ hohe Prävalenz mit nur moderater Risikoerhöhung

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2

Nicht-genetische Risikofaktoren :

- Alter
- Gewicht (Übergewicht, Adipositas, stammbetonte Fettverteilung)
- Bewegungsmangel
- Ernährungsfaktoren
- Nikotin-Konsum
- Sozioökonomische Faktoren

→ Spekulation: Durch Risikofaktoren-Prävention könnten ca. 90% aller Diabetes-mellitus Typ 2 Manifestationen verhindert werden

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2

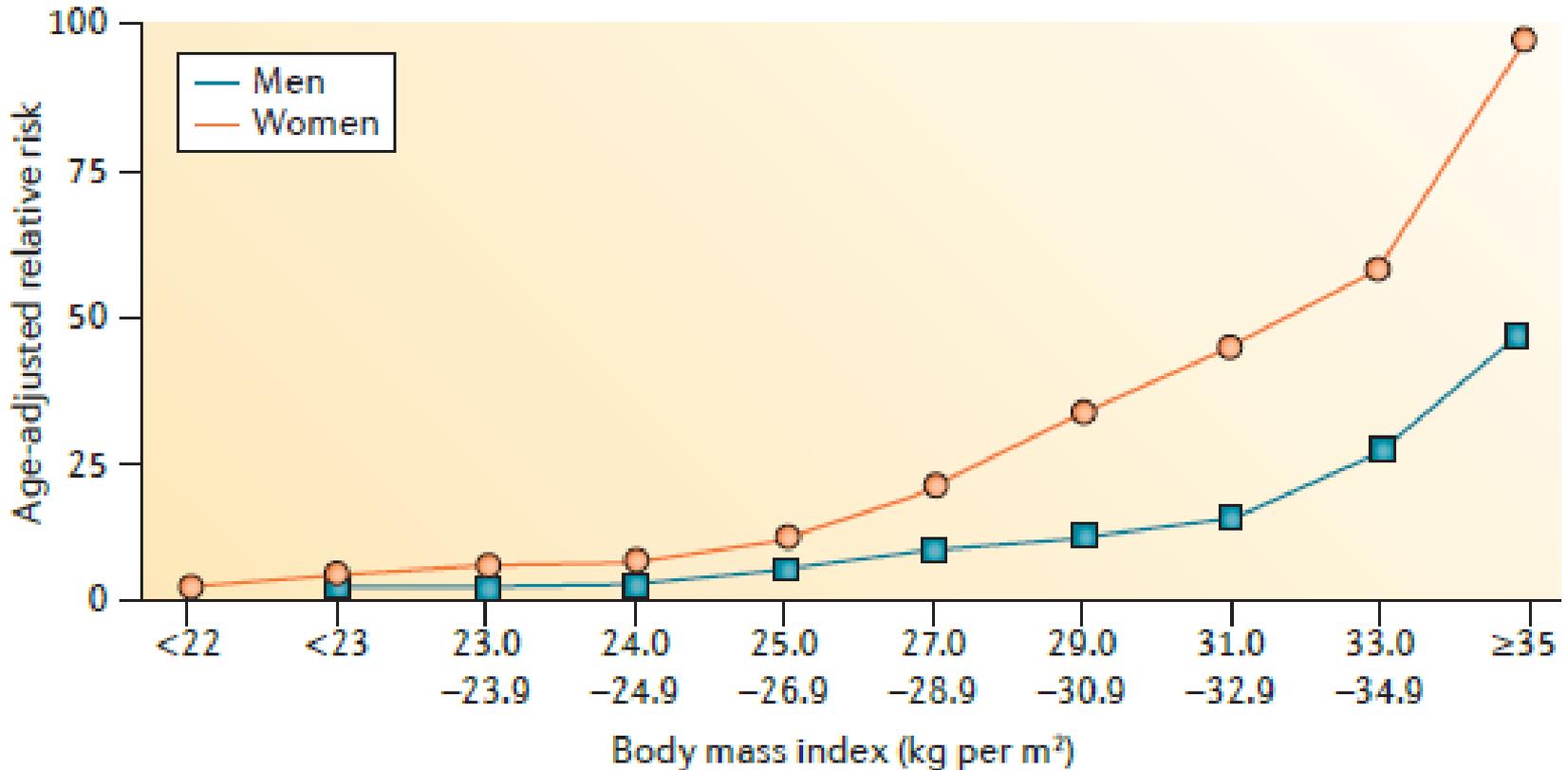
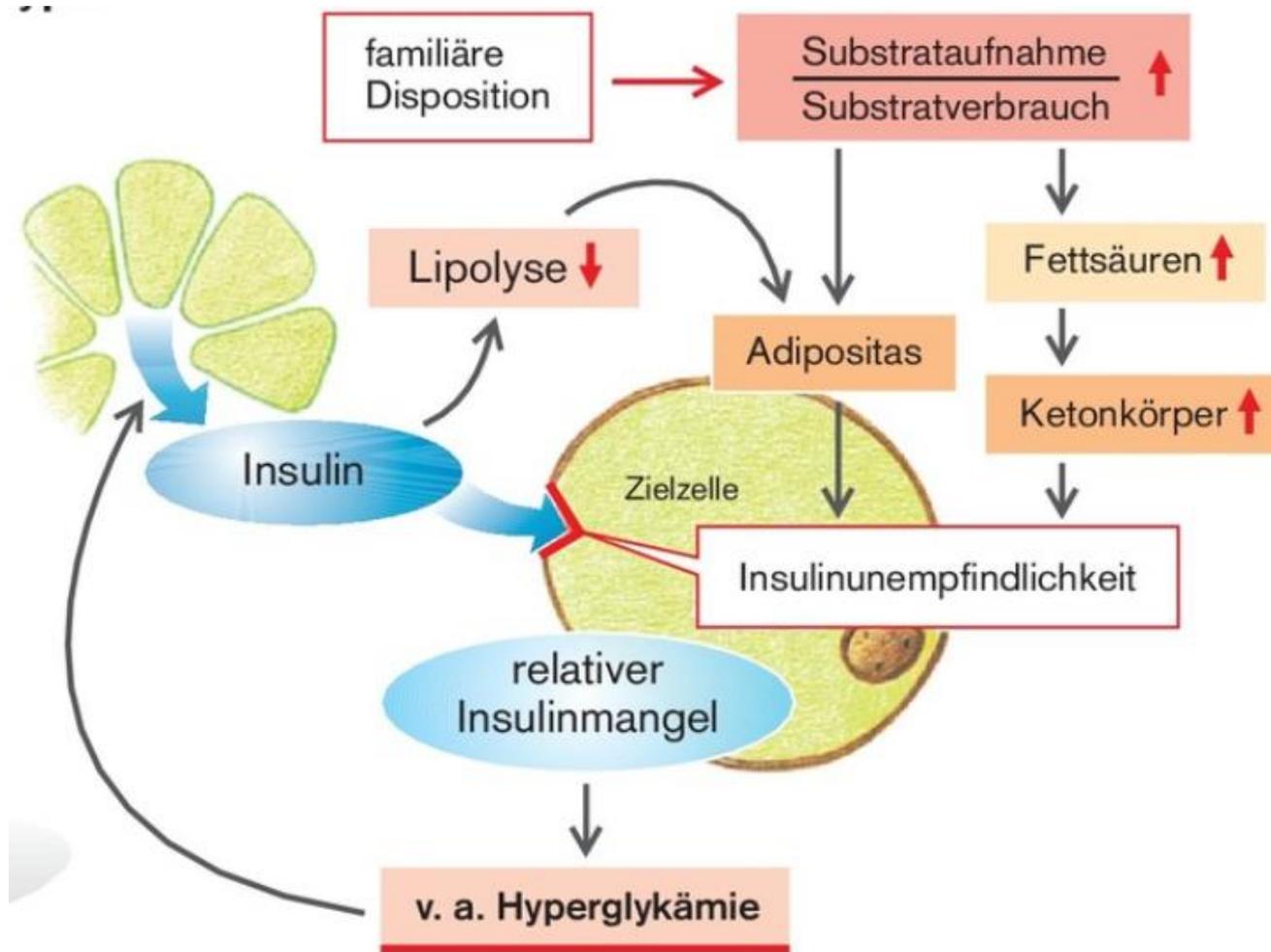


Bild-Quelle: Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A. & Manson, J. E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* **122**, 481–486 (1995).

Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* **17**, 961–969 (1994).

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2



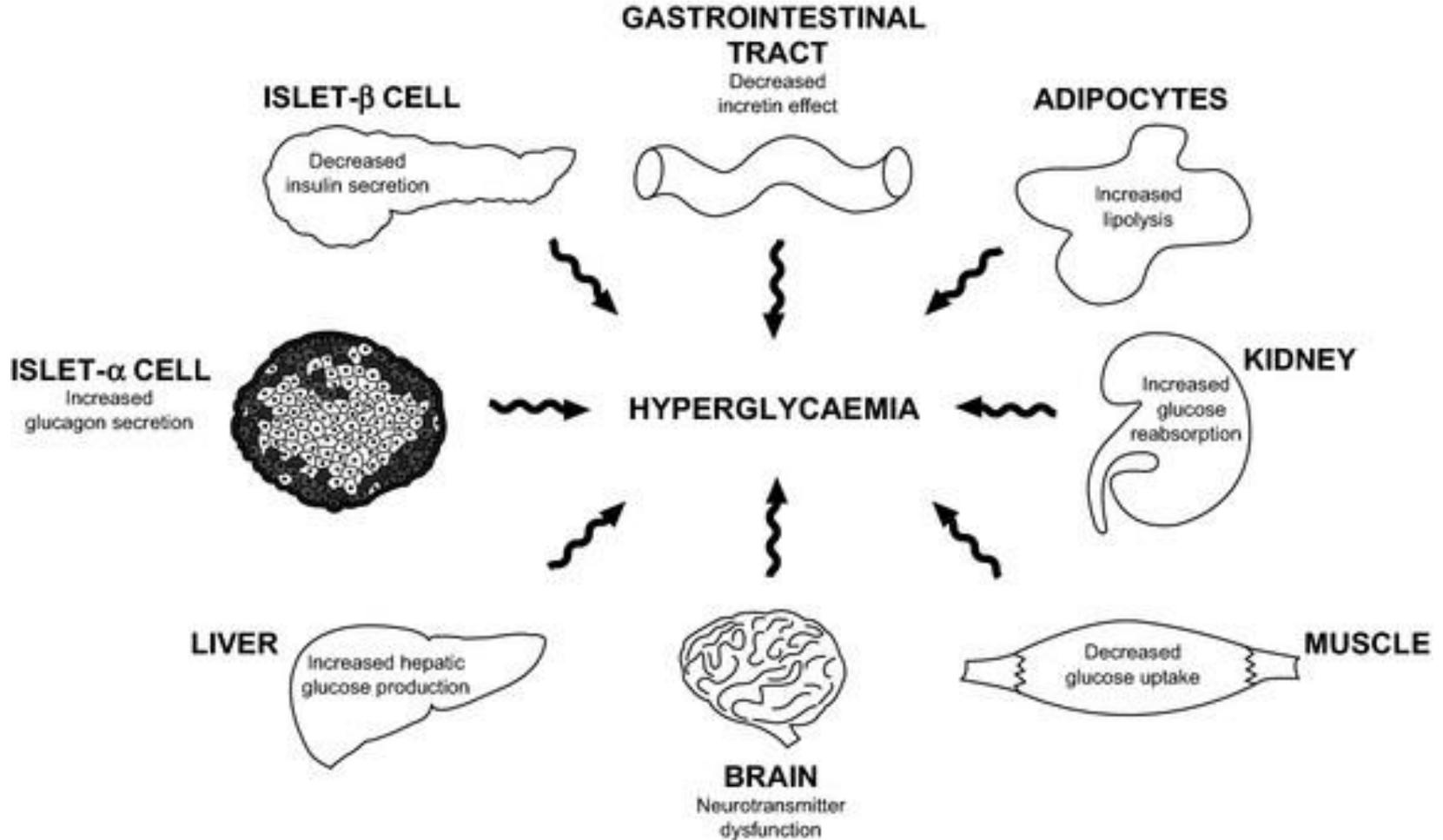
Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2

- Insulinresistenz erste detektierbare Veränderung:
→ molekularer Ebene Hemmung des PI3-Kinase-Pathways
- Insulinresistenz in Leber (Glukoneogenese) und Muskel entscheidend
- auch zahlreiche andere Organe betroffen (z.B. Niere → Glukoneogenese, gesteigerte Resorption filtrierter Glukose)

Einfache Bestimmung der Insulinresistenz:

- $\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Nüchternglucose } (\text{mmol/l}) / 22.5$
- Menschen mit normaler Insulinsensitivität: $\text{HOMA-IR} = 1$
- Insulinresistenz wahrscheinlich: $\text{HOMA-IR} = 2,5 - 5,0$
- Durchschnittswert bei Diabetes mellitus Typ 2: $5,0$

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2



Das "ominöse Oktett" der Hyperglykämie bei DM2

Pathophysiologie Diabetes mellitus Typ 2

Ausgewählte Mechanismen des “ominösen Oktett”:

- Relativ vermehrte α -Zell-Aktivität bei reduzierter β -Zell-Sekretion
- Absolute Hyperinsulinämie möglich, aber relative Unterfunktion der β -Zelle im Verhältnis zum Plasma-Glukose-Spiegel (gestörtes „Glukose-Sensing“)
 - β -Zell-Masse um 30% reduziert
- Wirkung der Inkretin-Hormone (GLP-1 und GIP) u.a. an der β -Zelle gestört
- Verstärkte Lipolyse im Fettgewebe
- Gesteigerten Rückresorption von Glukose durch die Niere
- Reduzierte Glukoseaufnahme durch Muskelzellen
- Gesteigerte Glukoneogenese in Leber und Niere

→ Beim Typ-2-Diabetes besteht bei gesteigerter Insulinresistenz ein relativer Insulinmangel.

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables



Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki*, Mats Martinell*, Mozghan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop

Summary

Background Diabetes is presently classified into two main forms, type 1 and type 2 diabetes, but type 2 diabetes in particular is highly heterogeneous. A refined classification could provide a powerful tool to individualise treatment regimens and identify individuals with increased risk of complications at diagnosis.

Methods We did data-driven cluster analysis (k-means and hierarchical clustering) in patients with newly diagnosed diabetes (n=8980) from the Swedish All New Diabetics in Scania cohort. Clusters were based on six variables (glutamate decarboxylase antibodies, age at diagnosis, BMI, HbA_{1c}, and homoeostatic model assessment 2 estimates of β -cell function and insulin resistance), and were related to prospective data from patient records on development of complications and prescription of medication. Replication was done in three independent cohorts: the Scania Diabetes Registry (n=1466), All New Diabetics in Uppsala (n=844), and Diabetes Registry Vaasa (n=3485). Cox regression and logistic regression were used to compare time to medication, time to reaching the treatment goal, and risk of diabetic complications and genetic associations.

Findings We identified five replicable clusters of patients with diabetes, which had significantly different patient characteristics and risk of diabetic complications. In particular, individuals in cluster 3 (most resistant to insulin) had significantly higher risk of diabetic kidney disease than individuals in clusters 4 and 5, but had been prescribed similar diabetes treatment. Cluster 2 (insulin deficient) had the highest risk of retinopathy. In support of the clustering, genetic associations in the clusters differed from those seen in traditional type 2 diabetes.

Interpretation We stratified patients into five subgroups with differing disease progression and risk of diabetic complications. This new substratification might eventually help to tailor and target early treatment to patients who would benefit most, thereby representing a first step towards precision medicine in diabetes.

Lancet Diabetes Endocrinol
2018; 6: 361-69

Published Online
March 1, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)

See [Comment](#) page 348

* Contributed equally

Lund University Diabetes Centre, Department of Clinical Sciences, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

(E Ahlqvist PhD, P Storm PhD, M Dorkhan PhD, P Vikman PhD, R B Prasad PhD, D M Aly MSc, P Almgren MSc, Y Wessman MSc, N Shaat PhD, P Spégel PhD, Prof H Mulder PhD, E Lindholm PhD, Prof O Melander PhD, O Hansson PhD, Prof Å Lernmark PhD, A H Rosengren PhD, Prof L Groop PhD); Department of Primary Health Care, Vaasa Central Hospital, Vaasa,

Ausblick: Subtypisierung des Typ-2 Diabetes

Subtypisierung anhand von 6 Variablen: GAD-Antikörper, Alter, BMI, HbA_{1c}-Wert und HOMA-2-Schätzungen von Betazellfunktion und Insulinresistenz

Gruppe 1 (6,7 % der Studienkohorte): (severe autoimmune diabetes [SAID])
früher Krankheitsausbruch, relativ niedriger BMI, schlechte metabolische Kontrolle, Insulinmangel, Vorliegen von GADA

Gruppe 2 (17,5 %): (severe insulin-deficient diabetes [SIDD])
GAD-Antikörper-negativ, entsprechen sonst Gruppe 1, höchstes Retinopathie- und Neuropathie-Risiko

Gruppe 3 (15,3 %): (severe insulin-resistant diabetes [SIRD])
Insulinresistenz, hoher BMI, hohes Risiko Nephropathie und NASH

Gruppe 4 (21,6 %): (mild obesity-related diabetes [MOD])
Adipositas, keine Insulinresistenz

Gruppe 5 (39,1 %): (mild age-related diabetes [MARD])
Ältere, leichte Stoffwechselstörungen, keine Assoziation zu Folgeerkrankungen

Andere Diabetesformen

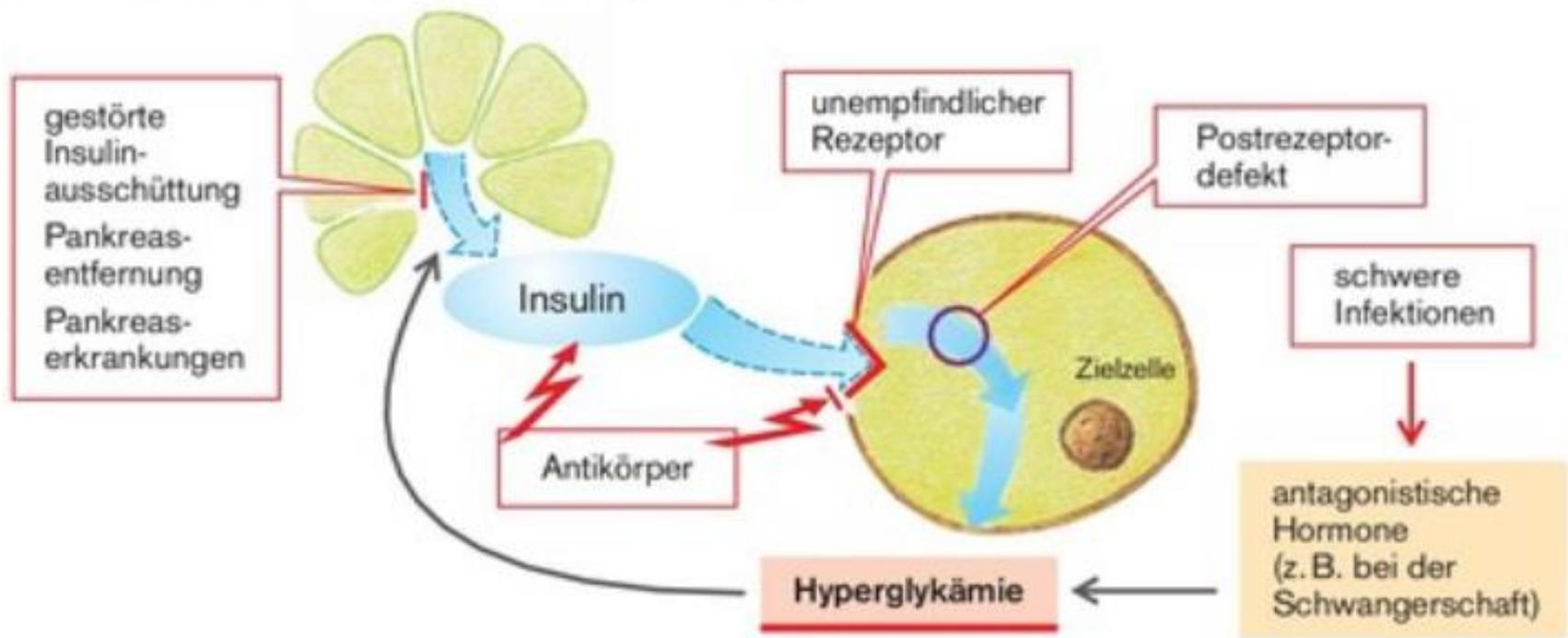
Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Andere spezifische Diabetestypen: Diabetes bei Erkrankung der exokrinen Pankreas

- unterdiagnostiziertes, heterogenes Krankheitsbild mit Untergang/gestörter Funktion der Langerhans-Inseln
- Bei akuter und chronischer Pankreatitis, Pankreas-Karzinom, Zystischer Fibrose, Hämochromatose, Pankreaschirurgie
- Verlust der β -Zell-Funktion und der α - und PP-Zell-Funktion
- über gestörten Abbau von Triglyzeriden bei exokriner Pankreas-Insuffizienz Störung der Inkretin-Sekretion (GLP-1 und GIP).

Andere spezifische Diabetestypen: Pathophysiologie



Patientenbeispiel

Paul B. (30.10.1988): 80kg, 185cm

- Im Bad umgekippt, Mitbewohner informierte Rettungsdienst
- Polydipsie von 4l/d – aber immer hoch
- Gewichtsverlust von ca. 10kg in 4 Monaten

- Blutglukose: 58mmol/l
- pH: 6,94 (7,35 - 7,45)
- pCO₂: 2,92 (4,93 – 6,67)
- BE: -26,2 (-2 - +3)
- HbA_{1c}-Wert: 14,0%

Patientenbeispiel

Paul B. (30.10.1988):

Autoantikörper:

- GAD $<0,7$ U/ml ($<0,9$)
- Tyroxin Phosphatase <10 IE/ml (<10)
- Zinktransporter8 <10 E/ml (<15)
- C-Peptid $0,6$ ng/ml ($1,1-4,4$ ng/ml)
- Pankreaselastase im Stuhl 4 μ g/g
- Z.n. nekrotisierender Pankreatitis a.e. Alkohol-induziert 10/21

Pankreopriver Diabetes mellitus mit absolutem Insulinmangel.

Andere spezifische Diabetestypen: MODY

- **MODY** (maturity-onset diabetes of the young) stellen erbliche Formen des Diabetes mellitus dar
- nachgewiesenen zumeist **autosomal-dominant** vererbten Mutationen

HNF4A-, **GCK-** und **HNF1A-MODY** umfassen ca. 85% aller monogenetischen Diabetesformen.

Verdacht bei:

- Manifestation vor dem 30. Lebensjahr
- keine Ketoazidose aber stabile Nüchternhyperglykämie
- Typ-1-Diabetes-Autoantikörper negativ
- messbares C-Peptid während hyperglykämischer Episoden
- keine Insulin-Therapie notwendig
- BMI $<30 \text{ kg/m}^2$
- positive Familienanamnese in mindestens 3 Generationen
- Verwandte mit Diabetes mellitus besaßen frühe Manifestation

► **Tab. 6** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. Daten nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; www.versorgungsleitlinien.de.

	Typ-1-Diabetes ¹	Typ-2-Diabetes	MODYs
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal dominant; Diabetes in ≥ 3 Generationen
Häufigkeit unter allen Diabetestypen	5–10%	90–95 %	ca. 2 %
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der β -Zellen
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	akut. Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, variable Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch Metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ
Neigung zur Ketose	ja	nein	nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainsulin/C-Peptid HOMA-B ²	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	ja	nein	nein
Insulinresistenz HOMA-R ³	nein	ja	nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin	evtl. keine, OADs, Insulin (je nach MODY-Typ)

¹ Der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern empfohlen.

^{2, 3} HOMA-B bzw. Homa-R Homeostasis Model Assessment zur Quantifizierung der β -Zellreserve² und der Insulinresistenz³.

Gestationsdiabetes

- Entspricht weitestgehend einem „prä-Typ 2 Diabetes“
- Akute Folgen für Mutter: Risiko für Harnwegsinfektionen und Frühgeburtlichkeit, schwangerschaftsassozierte Hypertonie, Präeklampsie, Sectio, Geburtsverletzungen
- Akute Folgen für Kind: fetaler Hyperinsulinismus (postpartale Hypoglykämie, Polyglobulie u.a.)

Diagnostik des Gestationsdiabetes:

- Komplexe Diagnostik des Gestationsdiabetes bzw. vorbestehenden Diabetes in der Schwangerschaft
- Früh-Schwangerschaft bei Risikofaktoren:
Nüchtern-BZ
- 24+0 – 27+6 Schwangerschaftswoche:
zweizeitiges (50g-OGTT, nicht nüchtern) oder
einzeitiges (75g-OGTT) Testen^{1,2}

¹ Hillier T, Pedula K, Ogasawara K et al. A Pragmatic Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. N Engl J Med 2021;384:895-904

² Casey B. (Ed.) Gestational Diabetes – On Broadening the Diagnosis. N Engl J Med. 2021;384:965-966

Therapie Gestationsdiabetes:

- Körperliche Aktivität und Ernährungsberatung
- Empfohlene Gewichtszunahme in Abhängigkeit des Ausgangs-BMI
- Regelmäßige „4-Punkte Profile“ der Blutglukose und fetaler Ultraschall
- HbA_{1c}-Wert **kein** Therapiemarker
- Insulintherapie bei 20-30% der Schwangeren notwendig
- „Off-label“ Therapie mit Metformin bei Insulinresistenz individuell möglich

Diagnostik

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Symptome bei Manifestation

Symptome bei Manifestation eines DM1:

	Häufigkeit (%)
Muskelschwäche, Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Müdigkeit	90
Polyurie	90
Gewichtsabnahme	90
Polydipsie	85
Sehstörungen	45
Infektneigung, Hautinfektionen (Balanitis, Pruritus vaginae)	30
Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	20

- DM2 mit „schleichenden“ Verlauf
- Symptome in Abhängigkeit vom Ausmaß der Hyperglykämie
- Ausnahme „Ketose neigung“

Diagnosestellung des Diabetes mellitus

Messgröße venöse Plasmaglukose:

- *Gelegenheitsplasmaglukosewert $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$*

oder

- *Nüchternplasmaglukosewert $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$*
(Fastenzeit 8-12 Stunden)

oder

- *oGTT-2-h-Wert $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$*

oder

Messgröße HbA_{1c}-Wert:

- *HbA_{1c}-Wert $\geq 48 \text{ mmol/l}$ ($\geq 6,5\%$)*

OGTT und Nüchtern-Glukose

Durchführung des 75-g-oGTT – oraler Glukosetoleranztest – nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen

- nach 8–12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- nach einer ≥ 3 -tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag)
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des Tests

Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysierter Stärke) in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 min

- Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g)
- venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min
- sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung

Test kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus festgestellt wurde.

Die Herstellung der Glukoselösung durch den Apotheker/Arzt selbst wird von der DDG aus haftungsrechtlichen und medizinischen Gründen abgelehnt; siehe Stellungnahme von KLD und AGDT auf der Webseite der DDG.

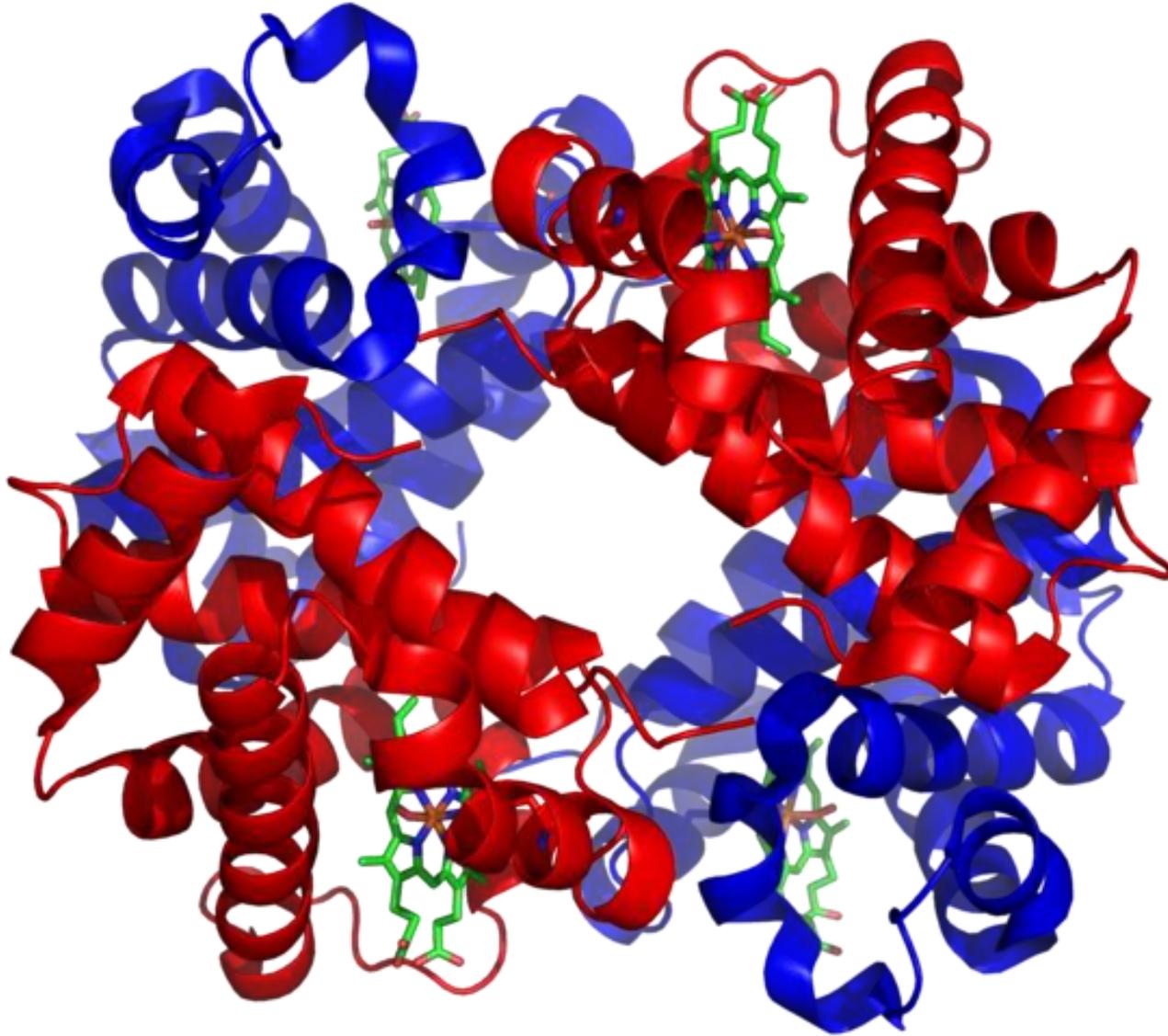
- Messung der venösen Nüchtern-Glukose **zwischen 8:00 und 9:00 Uhr nach einer mindestens 8-stündigen Nahrungskarenz**
- Hemmung der Glykolyse muss sichergestellt sein (Citrat und Fluorid)

HbA_{1c}-Wert

Falsch niedrig	Falsch hoch
<ul style="list-style-type: none">– Hämolytische Anämie, verursacht durch immunologische Vorgänge, Medikamente wie Cephalosporine– Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie– Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz– Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, pathologische Hämoglobine)	<ul style="list-style-type: none">– Anämie z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)– Splenektomie– Alter– Ethnizität HbA_{1c}-Wert ~ 4 mmol/mol Hb (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern

- **Hämoglobin A**, an welches Glukose **nicht-enzymatisch** kovalent gebunden wurde
- anteilig (in Prozent oder mmol/mol) angegeben
- Blutglukose-Spiegel der letzten 90 Tage

HbA_{1c}-Wert



Diagnose-Algorithmus

Symptome des Diabetes (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie,...)
Erhöhtes Diabetes Risiko (Diabetes-Risiko-Test)
Auffällige Glukose-/HbA_{1c}-Werte

Bestimmung von Nüchtern-Plasmaglukose und HbA_{1c}-Wert

Diskordantes Ergebnis
oder Ergebnis im Graubereich

Konkordantes Ergebnis

2h-Wert im OGTT

$\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ $\geq 200 \text{ mg/dl}$	$7,8 - 11,0 \text{ mmol/l}$ $140 - 199 \text{ mg/dl}$	$< 7,8 \text{ mmol/l}$ $< 140 \text{ mg/dl}$
Diabetes	IGT	Kein Diabetes

HbA _{1c} -Wert: $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ $\geq 6,5\%$
NPG: $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ $\geq 126 \text{ mg/dl}$
Diabetes

HbA _{1c} -Wert: $39 - < 48 \text{ mmol/mol}$ $5,7 - < 6,5\%$
NPG: $5,6 - 6,9 \text{ mmol/l}$ $100 - 125 \text{ mg/dl}$
IFG

HbA _{1c} -Wert: $< 39 \text{ mmol/mol}$ $< 5,7\%$
NPG: $< 5,6 \text{ mmol/l}$ $< 100 \text{ mg/dl}$
Kein Diabetes

Stoffwechsellentgleisungen:

Hypoglykämie

Hyperglykämie

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Normbereich der Plasmaglukose

Nüchtern: 3.3 – 5.55 mmol/l
60- 100 mg/dl

Nach dem Essen: bis 7.77 mmol/l
bis 140 mg/dl

Diabetes-Patienten (Nahenormoglykämie)

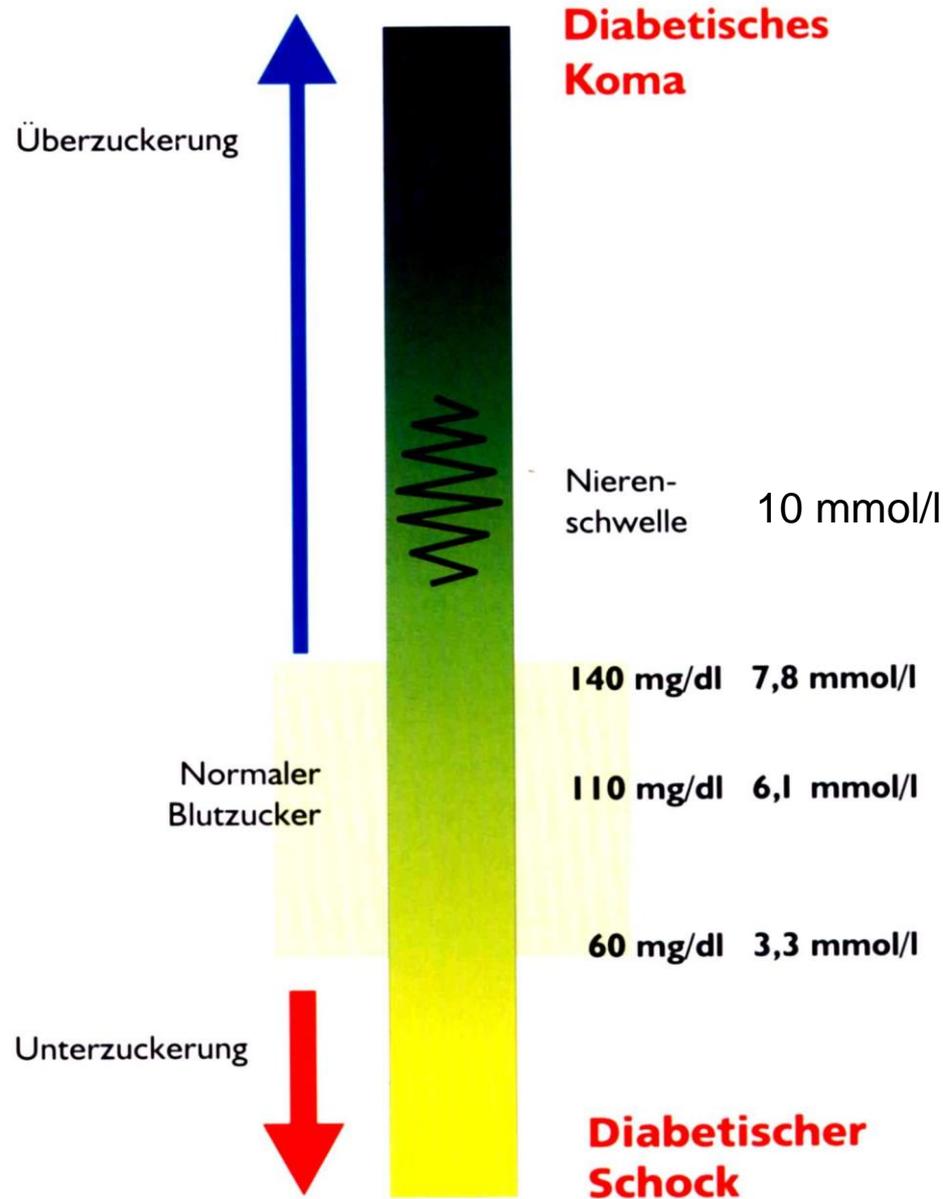
vor dem Essen: 4-8 mmol/l
80-160 mg/dl

Normwerte der Plasmaglukose



5.55 mmol/l = 100 mg/ dl = 1 g/l

Normwerte der Plasmaglukose



Glukosehomöostase

Erhaltung des Bewusstseins

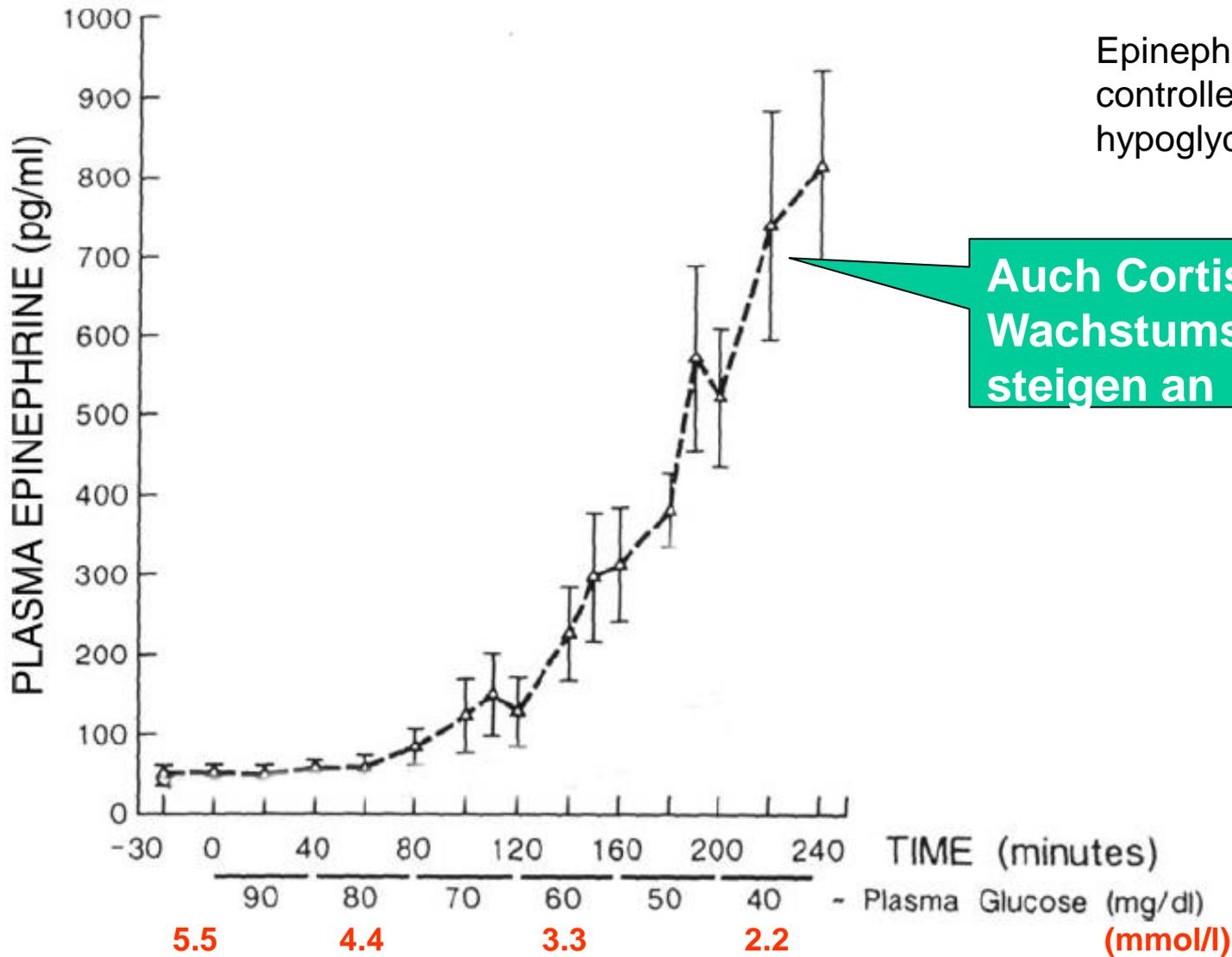
- Gehirn verbraucht 10g Glukose/h
(70% glukagonabhängig)
- Bewusstsein erhalten wenn Blut-Glukose > 2.7 mmol/l
- Leber produziert in Ruhe 6 g/h
- falls nichts gegessen wird: Einsetzen der Glukoneogenese

langsamer Blutglukoseabfall bei Gesunden

Arterielle Plasmaglukose	Blutglukose	
5	4,4	
3,9	3,3	Gegenregulation
3,3	2,7	autonome Symptome
2,7	2,2	Neuroglykopenie
2,2	1,7	Bewußtseinstrübung
1,7	1,1	Krämpfe
1,1	0,6	Koma

**Hypoglykämie = häufigste Nebenwirkung von
Insulin oder insulinotropen oralen Antidiabetika**

Hypoglykämie Metabolische Auswirkungen



Hypoglykämie Definition

Episode mit niedriger Plasmagluucose welche für das Individuum potentiell schädlich ist.

- keine einheitliche Definition
- im Allgemeinen Plasmaglukose ≤ 3.9 mmol/l
- Keine echte Schwelle
- Niedrigere Schwelle bei vorhergender Hypoglykämie
- Höhere Schwelle bei chronischer Hyperglykämie

Hypoglykämie Symptome

Adrenerge Symptome

- Unruhe
- Angst
- Kalter Schweiß
- Tachykardie
- Herzklopfen
- Übelkeit
- Parästhesien
- Hungergefühl

Merkt Patient selbst

Neuroglykopenische Symptome

- Kopfschmerzen
- Unkonzentriertheit
- Müdigkeit
- Agressivität
- läppisches Verhalten
- Sprach/Sehstörungen
- Halluzinationen
- Willenshemmung
- Somnolenz/Koma
- Krämpfe/Lähmungen

**Merken
andere**

Störung der Hypoglykämie- Wahrnehmung

„hypoglycaemia anawareness“

- Blutglukose $<2,7$ mmol/l (50 mg/dl) ohne Symptome

Ursachen:

- Längere Zeit niedrige Blutglukose
- Autonome Neuropathie
- Hochdosierte β -Blocker, Psychopharmaka,
Alkohol

Therapie leichter Hypoglykämien



20 g **schnell**
resorbierbare
Kohlenhydrate
per os

Fehler der Therapie leichter Hypoglykämien

- sofortige normale Mahlzeit
- Schokolade (niedriger Glykämischer Index durch hohen Fettgehalt)
- zu wenig Kohlenhydrate
(1 Plättchen Dextroenergen = 5g = 1/4 Scheibe Graubrot)
- keine Suche nach Ursachen
- Krankenhaus: Schwester wartet auf Anweisung des Arztes

Therapie von schweren Hypoglykämien DMT1

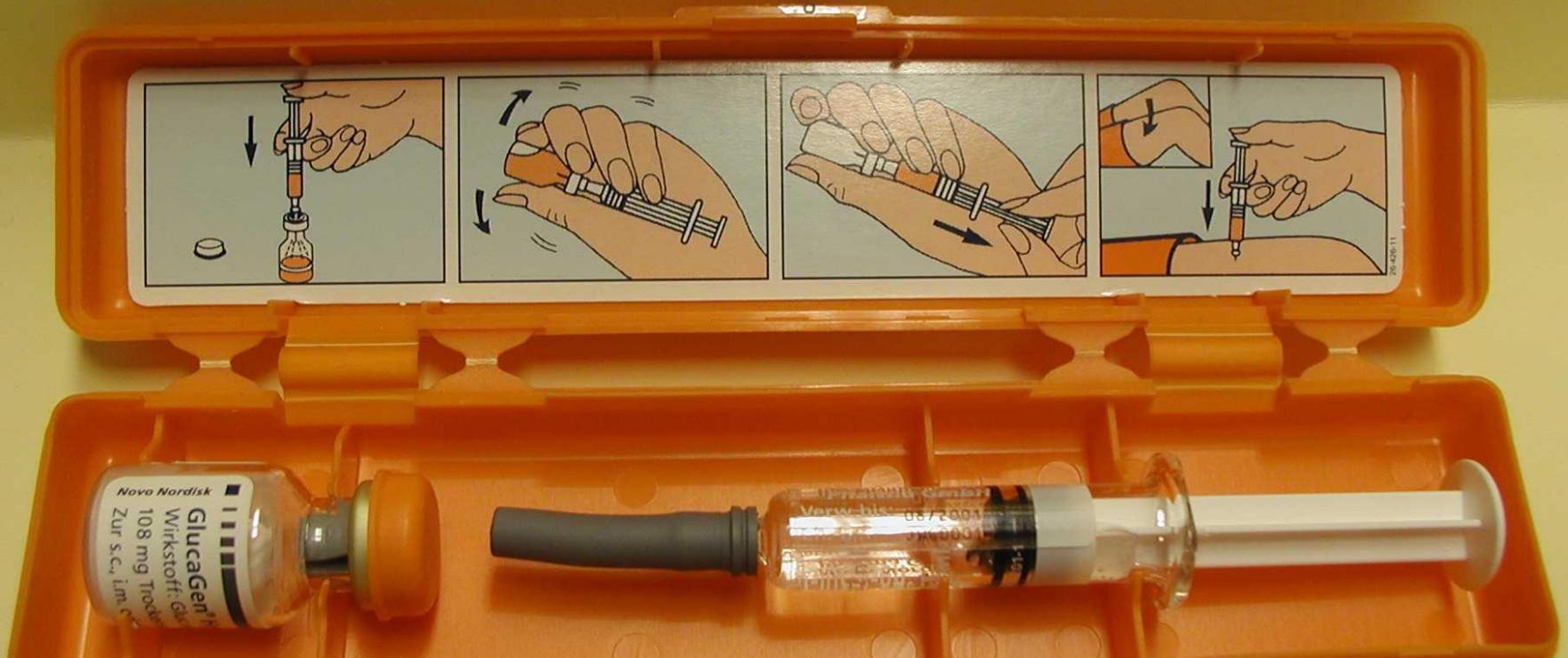
- **20 g Glukose i.v. (=50 ml Glukose 40%)**
- **nach Erwachen 2 KE essen (1 Scheibe Mischbrot oder 2 Scheiben Toastbrot oder 1 Banane)**

- **Bei Therapie mit Sulfonylharnstoffen anschließend Glucose-Infusion nach Blutglukosewert (ca. 20g/h)**

- **Angehörige: 1 mg Glukagon i.m.**

Therapie von schweren Hypoglykämien DMT1

Angehörige: 1 mg Glukagon i.m.



Notarzt: 20 g Glukose i.v.

= 50 ml (5 Ampullen) 40% Glukose

Therapie von schweren Hypoglykämien DMT1

Nasales Glukagon erhält EU-Zulassung



© Eli Lilly and Company

■ Die EU-Kommission hat Baqsimi in der Europäischen Union zugelassen: Das nasale Glukagon ist angezeigt zur Behandlung schwerer Hypoglykämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus.¹ Für Betroffene steht damit eine neue, schnell wirksame Notfalloption¹ zur Verfügung, die von hilfeleistenden Personen auch ohne Schulung leicht appliziert werden kann.^{2 3}

Seit 01.03.2020 in Dtl. erhältlich

Vorteile:

- Muss nicht gekühlt gelagert werden
- Einfache Handhabung: 94% Erfolgsquote Baqsimi versus ca. 50% Hypokit bei Ersthelfern in Simulation
- Schnellere Verabreichung (geschulte Personen 16Sek. Baqsimi nasal (Hypokit: 1:53 min.) ungeschulte Ersthelfer 26 sek. (Hypokit: 2:24 Minuten)

Suico J, et al. Diabetologia. 2018;61(Suppl 1):S77–S78.
Rickels MR, et al. Diabetes Care. 2016;39(2):264-270.
Sherr JL, et al. Diabetes Care. 2016;39(4):555-562.

Die Glukagon-Injektion/ nasale Applikation ist wirkungslos bei:

- Leere Leber (Glykogen verbraucht)
- Alkoholabusus (Glukoneogenese gehemmt)
- andere Ursache der Bewußtlosigkeit

Cave:

unbekannter Patient (lange bewußtlos?)

lange körperliche Belastung

Ursachen Hypoglykämie

- Zuviel Insulin/ insulinotrope orale Antidiabetika
- Zu wenig Kohlenhydrate oder zu spät gegessen
- Außergewöhnliche/ungeplante körperliche Aktivität
- Alkohol

Ursachen von Hypoglykämien

Kohlenhydrataufnahme

- ▶ Mahlzeiten ausgelassen
- ▶ Zu wenig Kohlenhydrate (KH-Menge falsch abgeschätzt)
- ▶ Alkohol ohne adäquate KE-Aufnahme
- ▶ Gewichtsabnahme ohne Dosisreduktion

Orale Antidiabetika

- ▶ Sulfonylharnstoffe trotz normalem HbA1c und permanenter Harnzuckerfreiheit

Insulin

- ▶ insgesamt zu hohe Insulindosen
- ▶ unzureichende Dosis-Reduktion bei niedriger Blutglukose
- ▶ Überkorrektur mit Insulin bei hoher Blutglukose
- ▶ Spritz-Eßabstand zu lang
- ▶ versehentliche i.m. Injektion
- ▶ Insulindosis falsch aufgezogen (U100 - U40)
- ▶ doppelte Injektion

Ursachen von Hypoglykämien 2

Stoffwechselfelbstkontrolle

- ▶ Fehler bei der Blutglukosemessung
- ▶ Verwechslung von Maßeinheiten (mg/dl - mmol/l)
- ▶ defekte Blutglukose-Meßgeräte
- ▶ Frühschwangerschaft

Begleiterkrankungen

- ▶ Niereninsuffizienz
- ▶ Magenentleerungsstörungen
- ▶ schwere Lebererkrankungen
- ▶ Katabolismus
- ▶ M. Addison

Körperliche Bewegung

- ▶ unzureichende vorbeugende Maßnahmen vor bzw. nach Bewegung

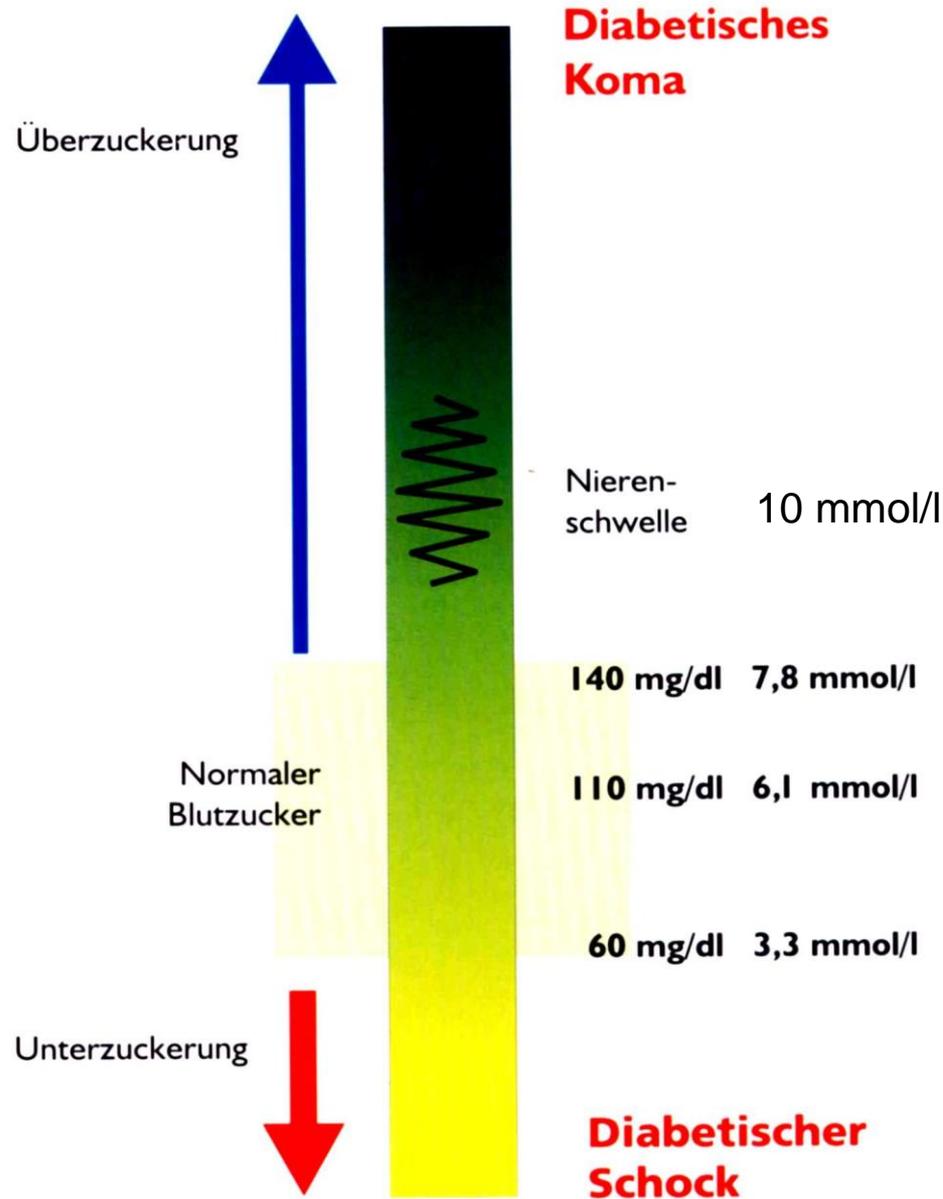
Alkohol

- ▶ Hemmung der Glukoneogenese

Prävention schwerer Hypoglykämien

- Hypoglykämien erfragen (Anamnese)
- Ursachen ermitteln (Anamnese)
- Patient schulen

Beschwerden durch hohe Blutglukose



Beschwerden durch hohe Blutglukose



Viel Harn



Viel Durst



Kraftlosigkeit



**Schlechte Wundheilung,
Infektionen**

**Akute Symptome bei
Blutglukoseerhöhung \geq 3-4 fach**

Lebensgefahr



55.55 mmol/l = 1000 mg/ dl = 10 g/l

Formen des diabetischen Koma

Diabetische Ketoazidose (DKA)

- schwere Stoffwechsellentgleisung bei Typ-1-Diabetes und absolutem Insulinmangel.

Hyperosmolares, nichtketotisches Koma (HNKS)

- schwere Stoffwechsellentgleisung des älteren Pat. mit Typ-2-Diabetes
- relativ selten (Zahlen fehlen: etwa 1 % aller stationären Primäreinweisungen wegen Diabetes)
- je nach Multimorbidität häufig mit letalem Ausgang (5 bis 15 %).

Laktazidotisches Koma

- Laktat >5 mmol/l, bei jeder Blutglukosekonzentration
- häufig bei Herz-Kreislauf-, Leber- o. Niereninsuffizienz
- Selten bei Metformintherapie

Definition der diabetischen Ketoazidose

Weich:

- Hyperglykämie*
- Harnaceton ++ bis +++
- Notwendigkeit der stationären Einweisung

Hart:

- Hyperglykämie
- Serumketone >5mmol/l
- Serum-Bikarbonat <16 mmol/l

„Für das Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose werden international unterschiedliche Blutglukosegrenzwerte definiert. Der Grenzwert von 250 mg/dl basiert auf dem Konsens der Autorengruppe. Da die klinischen Auswirkungen von hohen Blutglukosewerten stark variieren können, sollten die Blutglukosewerte auf der Grundlage des klinischen Bildes beurteilt werden. Eine einmalige Blutzuckermessung von mehr als 250 mg/dl ohne entsprechende Begleitparameter ist noch keine Ketoazidose.“

Symptome bei Manifestation des Typ-1-Diabetes mellitus

- Abgeschlagenheit
- Schwäche
- Gewichtsverlust, trotz starkem Hunger
- Polydipsie und Polyurie
- Hautjucken
- Bauchschmerzen (Pseudoperitonitis)
- Erbrechen
- Kußmaulatmung
- Oligo – Anurie, erlöschende Eigenreflexe

Symptome bei Diabetes Typ 2

Klinisches Bild: Bedingt insbesondere durch die Folgen einer schweren Exsikkose (osmotische Polyurie) und eines massiven Elektrolytverlusts:

- Hypotonie, Tachykardie
- Bewusstseinstörung bis zum Koma
- Nierenversagen
- fokale oder generalisierte Krampfanfälle;
- Thromboembolien und
- Infektionen

Klinik diabetische Ketoazidose

Hyperglykämie

- *(Cave: Euglykämie möglich)*
- Polyurie
- Polydipsie
- Exsikkose,
- Gewichtsverlust

Hyperketonämie

- Metabolische Azidose
- Kussmaulatmung
- Bewußtseinsstörung
- Acetongeruch

Gastrointestinal

- Erbrechen
(Gastroparese)
- Pseudoperitonitis

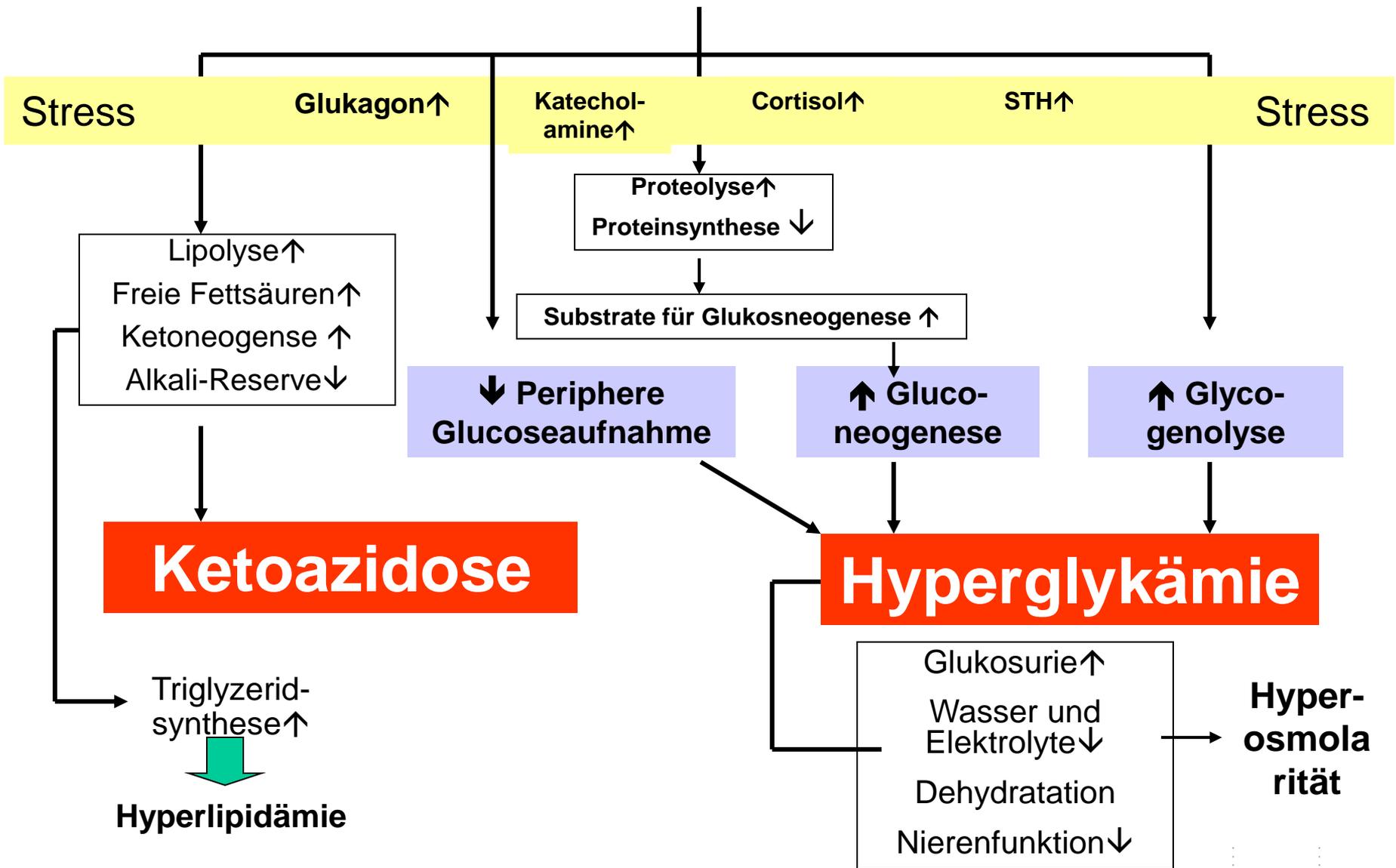
Kardial

- Hypotension
- Tachykardie

Unspezifisch

- Leukozytose
- Elektrolytstörungen

Insulinmangel



Fehlende oder ungenügende exogene Insulinzufuhr

- Manifestation eines bisher unbekanntem Diabetes mellitus Typ 1
- Fehlerhafte oder unterlassene Insulinanwendung bei bekanntem Diabetes mellitus mit absolutem Insulinmangel

Erhöhter Insulinbedarf

- Fieberhafte Infektionen, insb. Verläufe mit Sepsis (häufigster Auslöser!)
- Schwere akute Erkrankungen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, akute Pankreatitis, Schock, Operationen, Traumata, Exsikkose)
- Medikation mit erhöhtem Insulinbedarf (insb. Glucocorticoide, Thiaziddiuretika)
- Wachstum und Schwangerschaft

Ketogenes Essverhalten bei Menschen mit Typ 1 Diabetes

- Extremes Fasten
- Essstörungen (Anorexie, Bulimie)
- Nahrungsverweigerung, Z.B. bei Depression, Psychosen u. dekompenzierten Persönlichkeitsstörungen

■ Blutzuckerbestimmung

■ Diabetische Ketoazidose bei DMT1:

Werte bei 22-40 mmol/l // 400 – 700 mg/dl

(auch tiefer mgl.)

■ Hyperosmolares Koma bei DMT2:

sehr hohe Werte bei 33-67 mmol/l // 600 – 1200 mg/dl

Therapie des hyperosmolaren Koma

■ Flüssigkeit i.v.

■ Insulin i.v.

Vor Einweisung des Patienten zur intensivmedizinischen Betreuung, sollte eine intravenöse Rehydratation mit 1 bis 1,5 Liter 0,9 % Kochsalzlösung pro Stunde begonnen werden (cave Herzinsuffizienz).

Da der Notfalltransport in eine Klinik meist relativ kurz ist, sollte auf eine Insulingabe oder andere therapeutischen Maßnahmen außerhalb der Klinik verzichtet werden.

Therapie der diabetischen Ketoazidose

- **Kontinuierlich i.v. Insulin (ca. 0.5 IE/h)**
- **Flüssigkeit i.v.**
- **Kalium**
- **Thromboseprophylaxe**
- **Sonstiges**

**Schonendes therapeutisches Vorgehen
kann iatrogene Komplikationen vermeiden!**

- Zu schneller Blutglukoseabfall
- Hirnödem
- Hypokaliämie

Acetonmessung im Urin



Ketonmessung im Blut



Ketonmessung im Urin/ Blut

Urin	Urin	Was tun?	Blut
	neg.	normale Korrektur	< 1,0 mmol/l
	+	normale Korrektur, Kontrolle BZ und Keton nach 2 Stunden	< 1,5 mmol/l
	++	Achtung Ketoazidose! Korrektur nach Notfallplan!	> 1,5 mmol/l
	+++	Achtung Ketoazidose! Korrektur nach Notfallplan!	> 3,0 mmol/l

Prävention der diabetischen Ketoazidose

- Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme
- Aceton-Messung bei Blutglukose >15 mmol/l (Typ-1-Diabetes)
- Anpassung der Insulindosis bei Fieber/Entzündungen
(Faustregel: 1° Fieber steigert Insulinbedarf um 25%)
- Bei Harn-Aceton ++ bis +++ ca. 8-10 IE Normal-Insulin extra
- Kontrolle von Blutglukose und Harnaceton alle 2 Stunden
- Nie abendliches Verzögerungsinsulin weglassen (auch nicht vor Operationen oder tiefem BZ vor dem Schlafengehen)
- Bei Pumpenträgern: bei Aceton++ nie Korrektur über Pumpe, sondern Spritze oder Pen
- Für Ambulanz/Notarzt: bei "Unwohlsein" an Ketoazidose denken

Folgeerkrankungen

Diabetes

Spätfolgen

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Diabetische Retinopathie

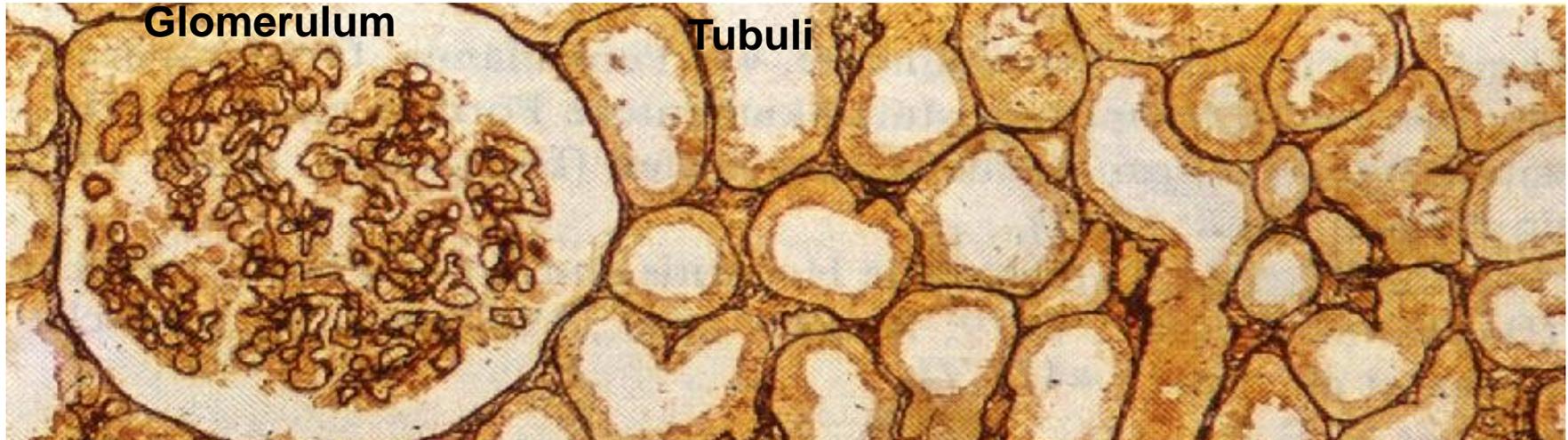


Diabetische Neuropathie



neuropathisches Druckulcus, plantare Lokalisation, trockene Haut, Hornschwiele

Nephropathie



Mikroalbuminurie = erstes Zeichen der diabetischen Nephropathie

Erhöhtes Kreatinin im Serum = fortgeschrittene Nephropathie

Folgeerkrankungen Prävalenz Diabetes Typ 2

550.245 Patienten

DMP Typ 2 Nordrhein-
Westfalen 2017

Augen

Retinopathie 7.9%

Erblindung 0.4%

Die Hälfte
durch
AMD

Nephropathie 13.0%

Dialyse 0.6%

Neuropathie 25.0%

Amputation 0.6%

Füße

Hypertonie 82.2%

KHK 27.0%

AVK 8.6%

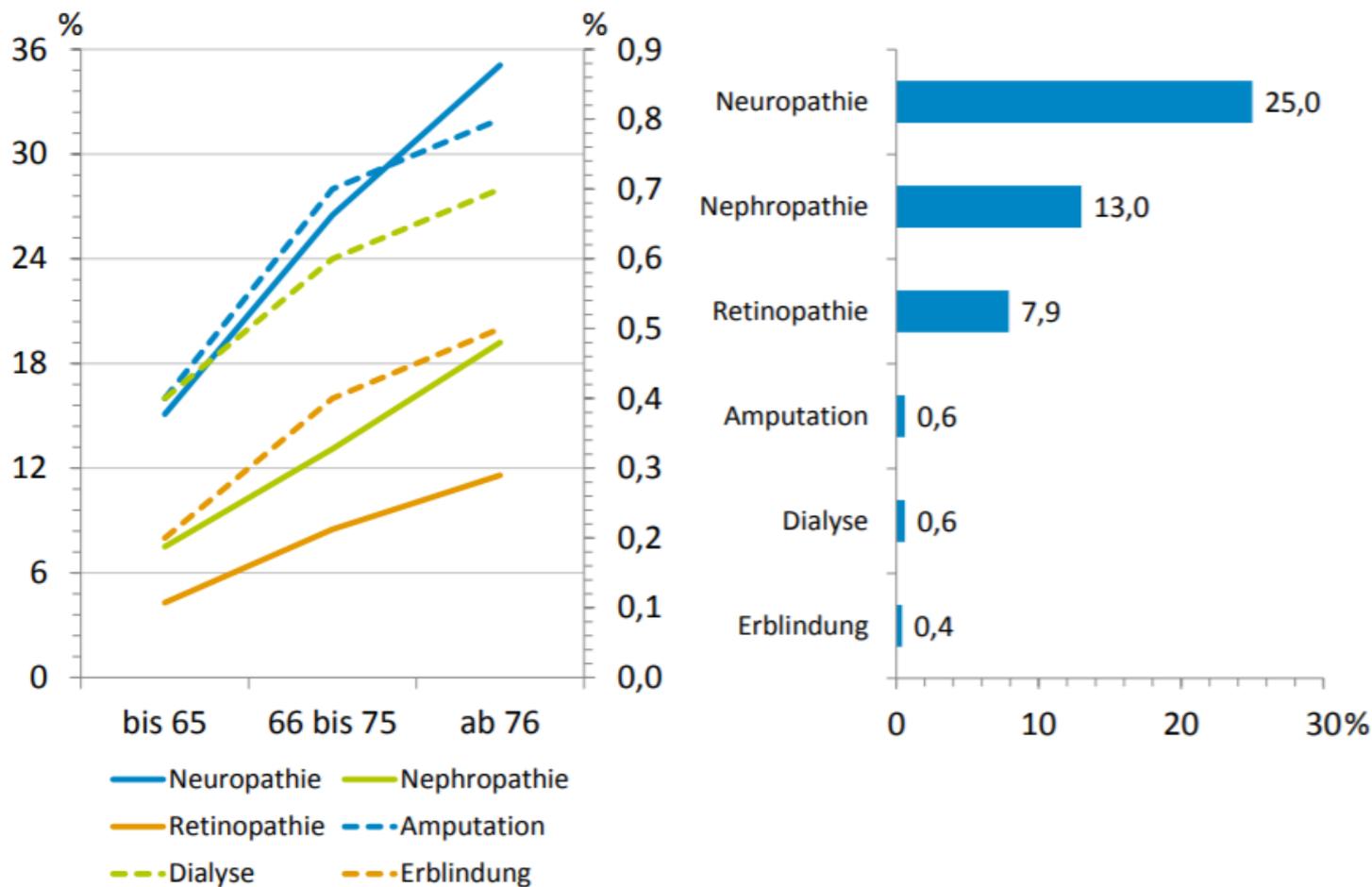
Herzinfarkt 5.1%

Schlaganfall 5.4%



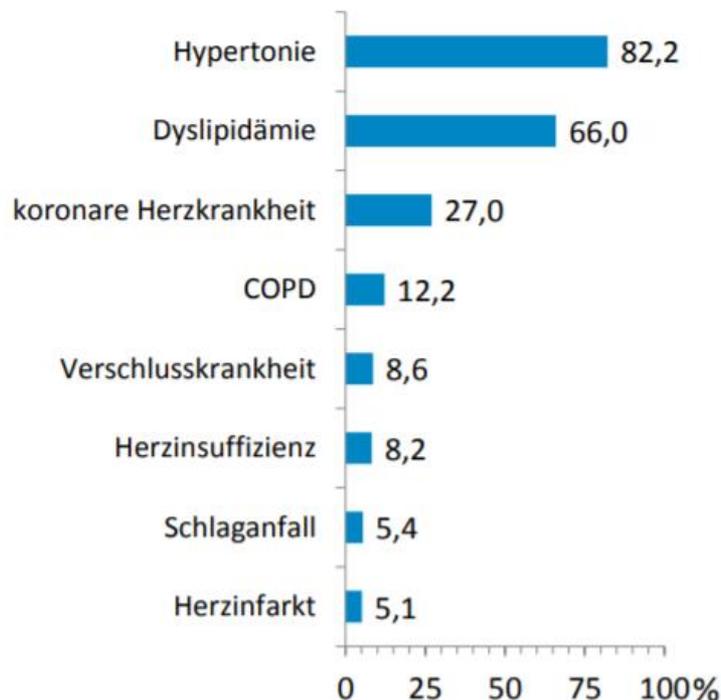
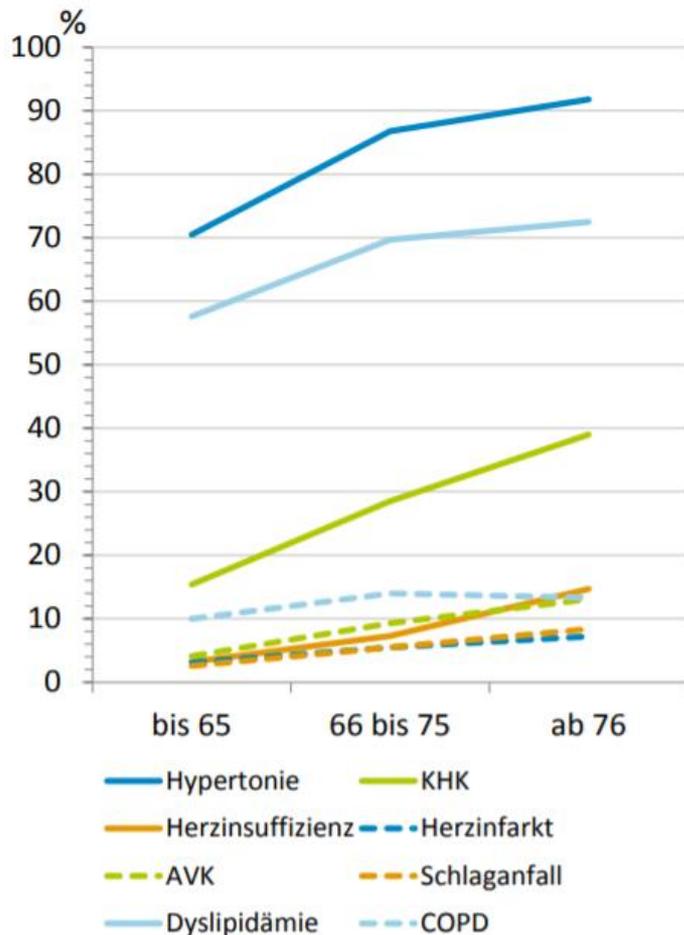
Folgeerkrankungen Prävalenz Diabetes Typ 2

Häufigkeit diabetischer Folgekomplikationen



Folgeerkrankungen Prävalenz Diabetes Typ 2

Häufigkeit sonstiger Begleiterkrankungen



Behandlung des Diabetes mellitus

Christian Gerdes
Margarete Glück

FB Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III

Therapieziele bei Diabetes mellitus

Lebensverlust verringern

Änderungen nach
15-20 Jahren

keine Folgeschäden durch nahe-normoglykämische
Stoffwechseleinstellung, HbA1c 6.5-7.5%

Änderungen nach
5-10 Jahren

Lebensqualität, Symptommfreiheit, Prävention von
Koma und Fußkomplikationen, Hba1c <9%

Therapieziele bei Diabetes mellitus



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Therapie des Typ-2-Diabetes

Langfassung

**HbA1c Ziel 6.5-7.5% 50-60 mmol/mol
für Vermeidung von Folgeerkrankungen**

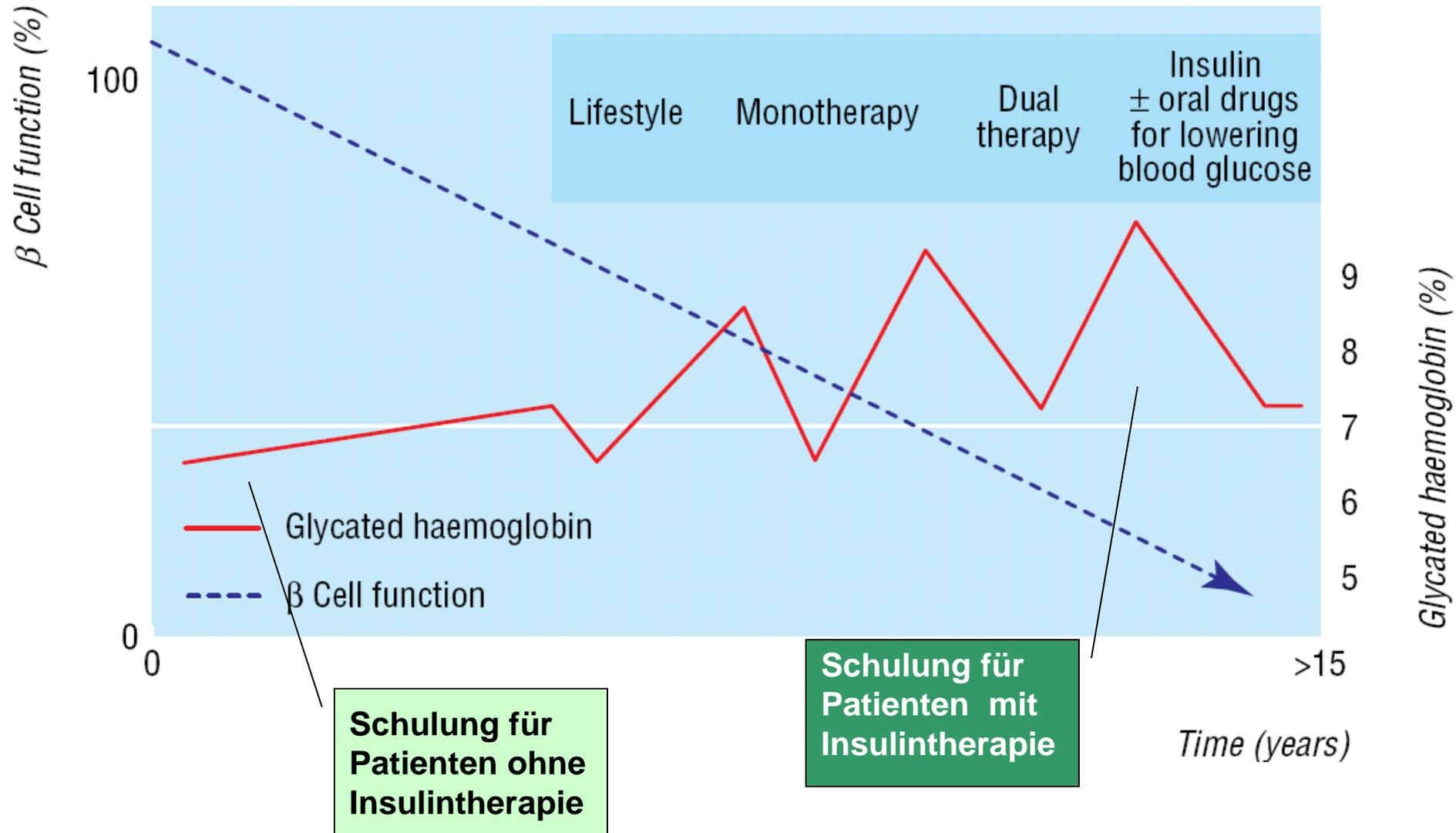
die Webseite <http://www.diabetes-versorgungsleitlinien.de> zugänglich.

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

© äzq

Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus



Blutglukose steigt

Brot, Brötchen, Gebäck

Nudeln

Milch und Joghurt

Kartoffeln

Obst (auch wenn es nicht süß schmeckt!)

Fruchtsäfte

Gezuckerte Limonaden, Bier

**Berechnung von
KE oder BE nur
bei Insulintherapie**

Essen bei Diabetes

Blutglukose steigt

Brot, Brötchen, Gebäck

Nudeln

Milch und Joghurt

Kartoffeln

Obst (auch wenn es nicht süß schmeckt!)

Fruchtsäfte

Gezuckerte Limonaden, Bier

Blutglukose steigt nicht

Fleisch, Wurst, Fisch

Ei

Fett und Öl

Nüsse

Quark, Käse

Gemüse und Salat

Wasser, Tee und Kaffee

**Berechnung von
KE oder BE nur
bei Insulintherapie**

Orale Antidiabetika

- **Biguanide** (Metformin)
- **Sulfonylharnstoffe** (Glibenclamid, Glimepirid, Gliquidon)
- **Gliflozine**⁴ (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin, Sergliflozin)
- **Disaccharidase-Inhibitoren** (Acarbose)
- **Glinide**¹ (Repaglinid, Nateglinid)
- **Gliptine**³ (Sita-, Vildagliptin, Saxagliptin)
- **Glitazone**² (†Pioglitazon*, †Rosiglitazon**)
- **Glitazare** (Alaglitazar)

¹Meglitinide, ²Thiazolidindione, ³Inkretinverstärker, Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer (DPP4), GLP1-Enhancer, ⁴SGLT2-Hemmer

*nicht für GKV seit 4/2011, ** vom Markt 10/2010

Orale Antidiabetika

Setzen Insulin frei:

- Sulfonylharnstoffe (Glibenklamid)
- Glinide (Repaglinid)
- Inkretinverstärker (Sitagliptin)
- GLP-1 Analoga (Exanatid)

Verbessern die Insulinwirkung:

- Biguanide (Metformin)
- Glitazone (Pioglitazon)

Hemmen die Kohlenhydratverdauung:

- Disaccharidase-Hemmer (Acarbose)

Hemmen Appetit:

- Inkretinverstärker (Sitagliptin)
- GLP-1 Analoga (Exanatid)

Steigern Glukoseausscheidung über die Niere:

- Gliflozine (SGLT2-Hemmer) (Empagliflozin)

Parenterale Therapie des Diabetes mellitus

- Humaninsulin s.c. (Pen, Pumpe): Typ 1+2
- Analoginsulin s.c. (Pen, Pumpe): Typ 1+2
- GLP-1 Agonisten: Typ 2

Indikationen zur Insulintherapie

Leben erhalten

- Diabetes Typ 1
- Pankreatektomie
- Typ 2 mit erschöpfter Insulinbildung
- Koma diabetikum

Symptomfreiheit schaffen

- Typ-2-DM, trotz Basistherapie +OAD nicht symptomfrei
- Typ-2 unter Streßsituationen (Operation, schwere Erkrankung)
- Kortikoidtherapie

Folgeerkrankungen verhindern

- Typ-2-DM, trotz Basistherapie +OAD nicht im HbA1c-Ziel
- Schwangerschaft*

*in anderen Ländern auch Metformin zugelassen

Insulinpräparate

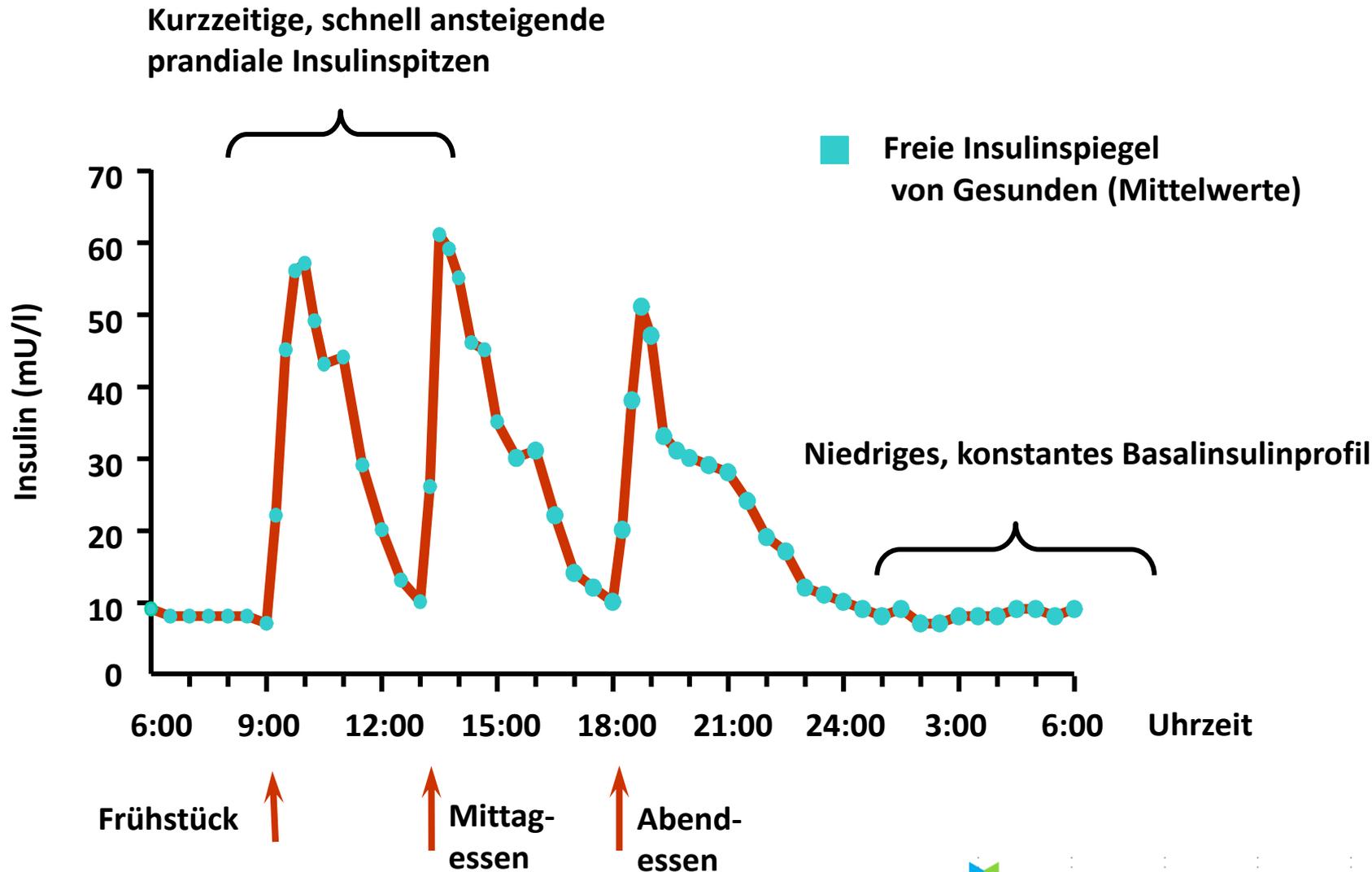


Insulinpräparate

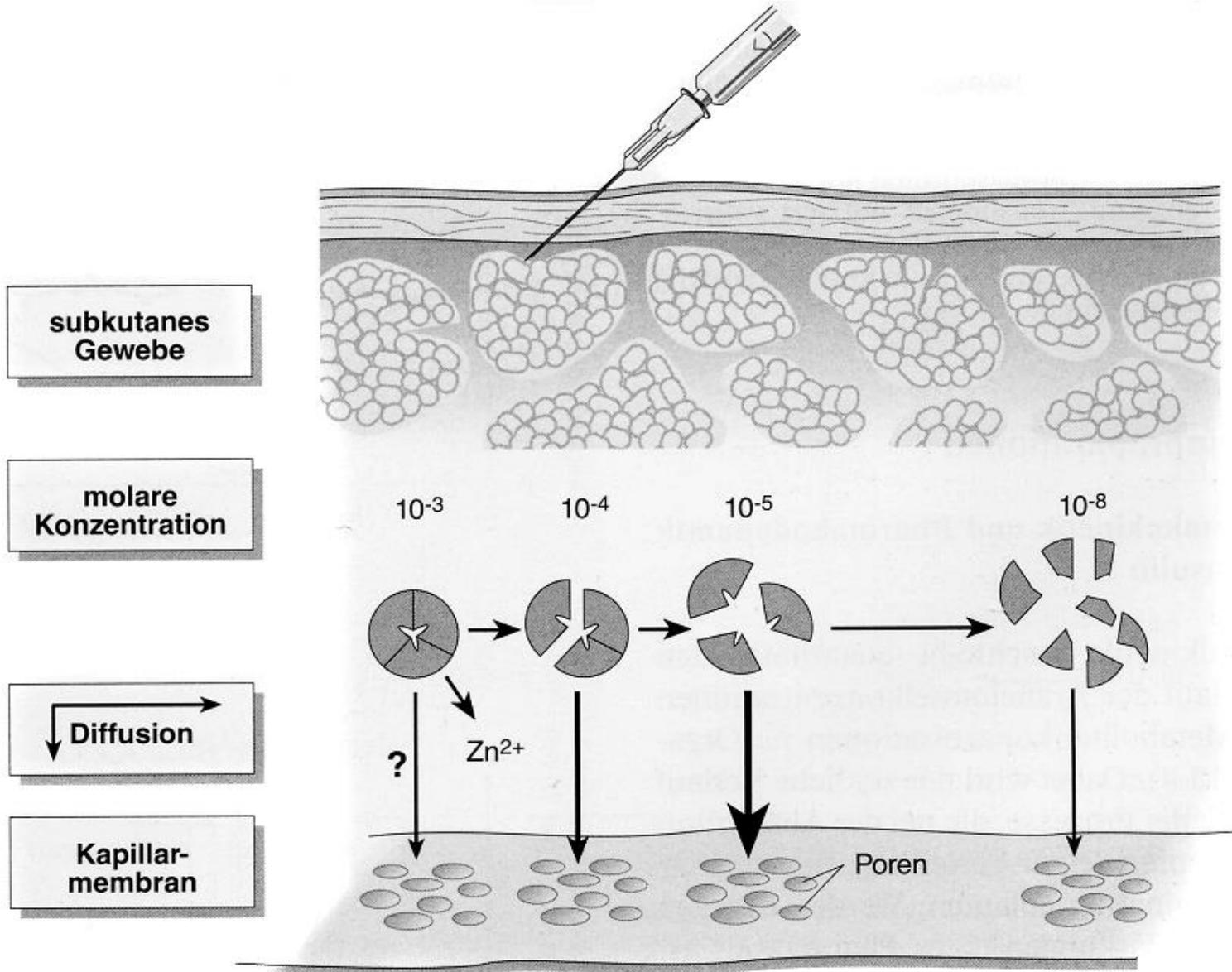


Physiologisches Insulinprofil

Nach Polonsky KS et al: N Engl J Med 318: 1231-1239, 1996

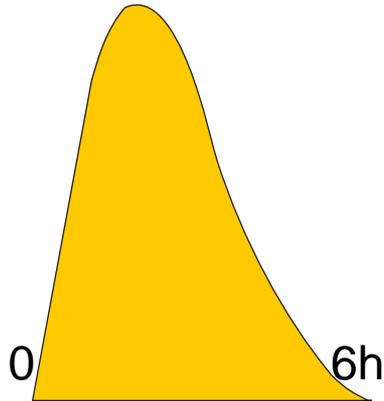


Resorption Insulin



Kurzwirksame Insuline

Humaninsuline



Actrapid Novo Nordisk

Berlinsulin H Berlin-Chemie

Huminsulin Normal Lilly

Insuman Rapid Aventis

Analoginsuline

Lyspro (B28-Lys-B29-Pro-human-Insulin)

Humalog® Lilly;

Liprolog® Berlinchemie

Aspart (B28 Asp-Humaninsulin)

NovoRapid® NovoNordisk

Fast acting Aspart Fiasp®

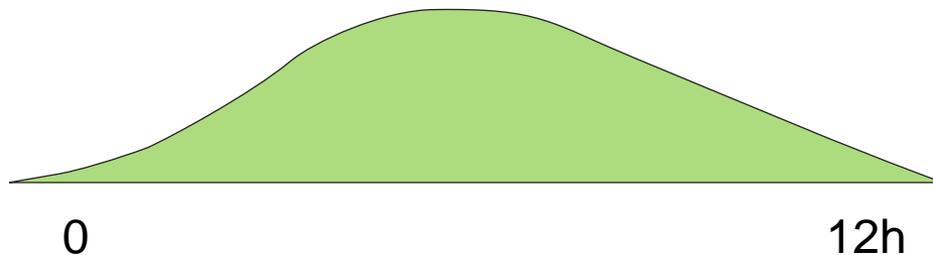
NovoNordisk

Gulisine (LysB3-GluB29- Humaninsulin)

Apidra® Aventis

Langwirksame Insuline

Humane Verzögerungsinsuline



Berlinsulin H Basal[®] Berlin-Chemie
Huminsulin Basal[®] Lilly
Insulatard Human[®] Novo Nordisk
Insuman Basal[®] Aventis
Protaphane[®] Novo Nordisk

Analoginsuline

Glargin: Lantus[®] Aventis (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin)

Glargin 300: Tujeo[®] Aventis (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin)

Detemir: Levemir[®] NovoNordisk (LysB29[N-tetradecanoyl]des[B30]-Humaninsulin)

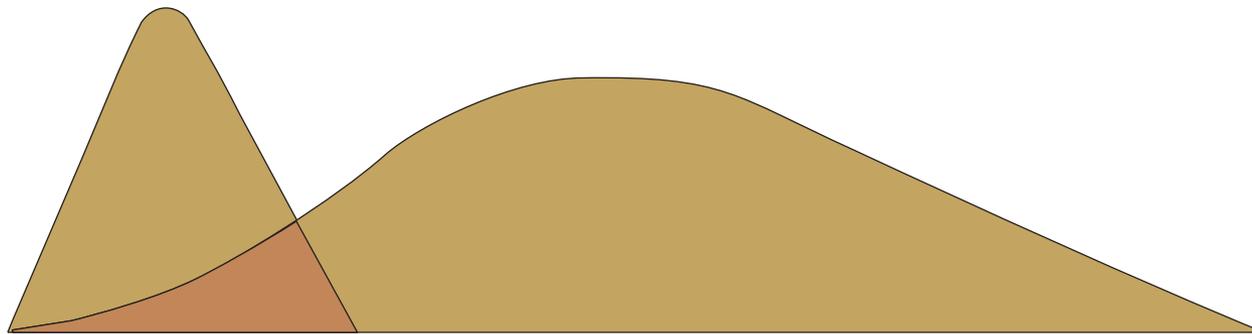
Degludec: Tresiba[®] NovoNordisk (LysB29[N-tetradecanoyl]des[B30]-Humaninsulin)

Kombinationsinsuline

Humaninsuline

% Normal/NPH-Insulin

Actraphane 30 Novo Nordisk	(30 % / 70 %)
Berlinsulin 30/70 Berlin-Chemie	(30 % / 70 %)
Huminsulin Profil III Lilly	(30 % / 70 %)
Insuman Comb 25 Aventis	(25 % / 75 %)

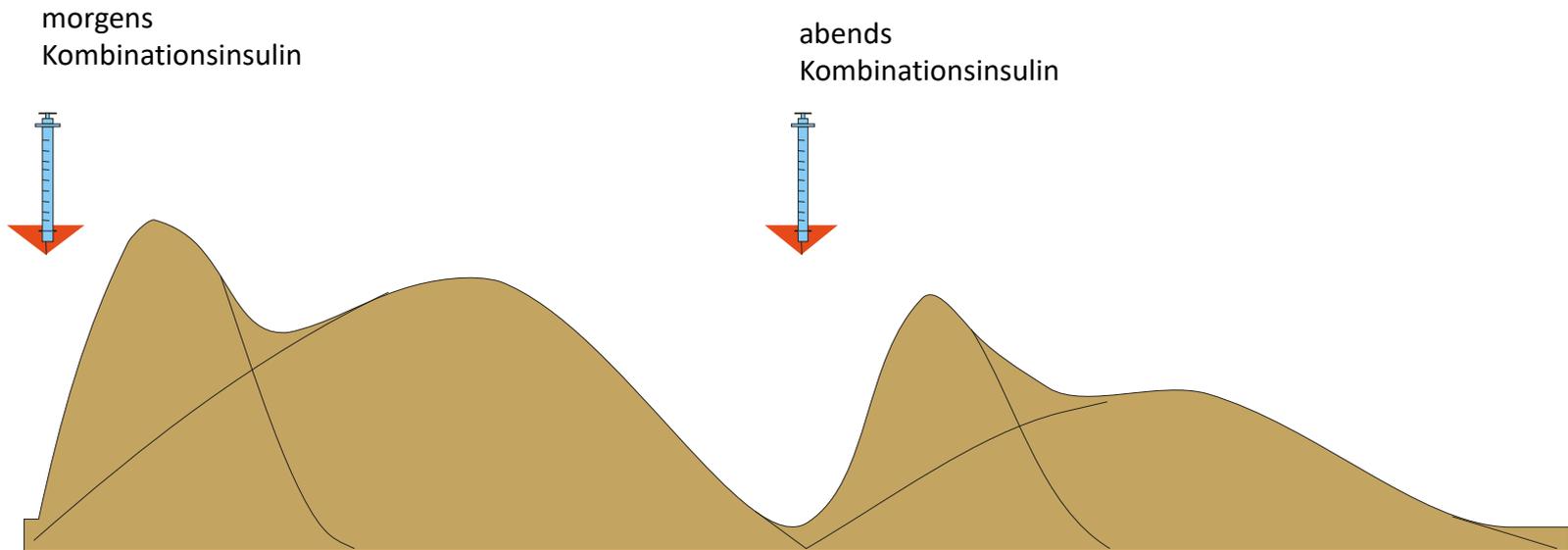


Analoginsuline

Humalog mix 50 Lilly; Humalog mix 25 Lilly; NovoMix 30 NovoNordisk

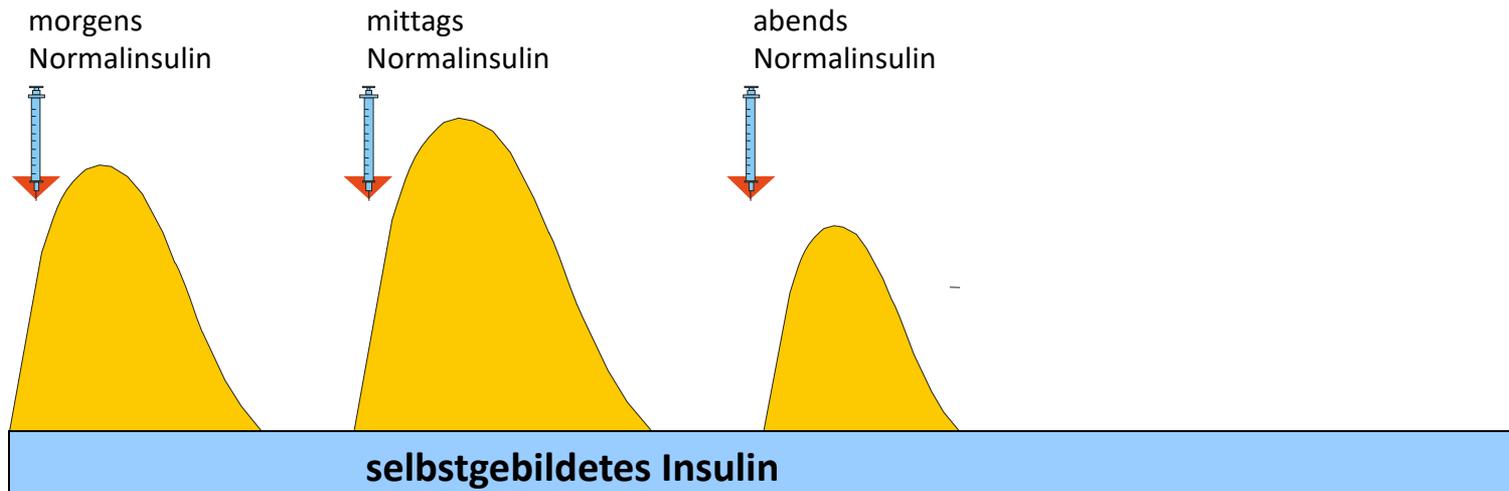
Konventionelle Insulintherapie

Diabetes mellitus Typ 2



Flexible Insulintherapie

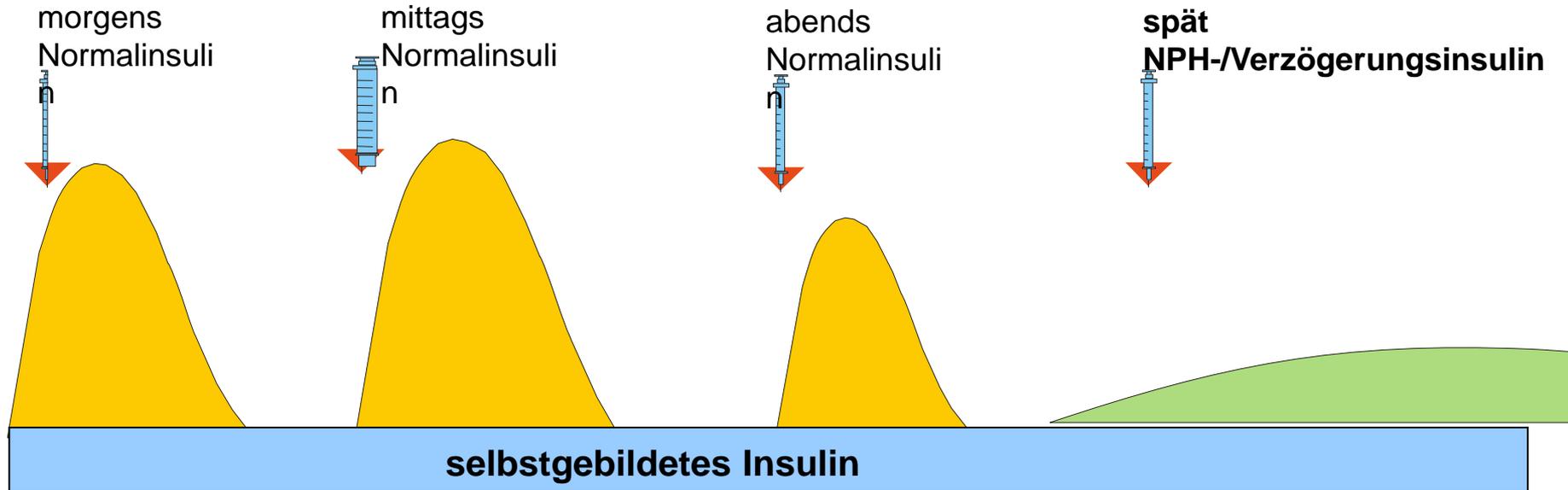
Diabetes mellitus Typ 2



Präprandiale = Supplementäre oder flexible Insulintherapie

Flexible Insulintherapie mit Basalinsulin

Erhöhter Nüchternblutzucker/Anstieg über Nacht $>2\text{mmol/l}$



Intensive Insulintherapie Diabetes Typ 2

Intensive vs. Konventionelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes:

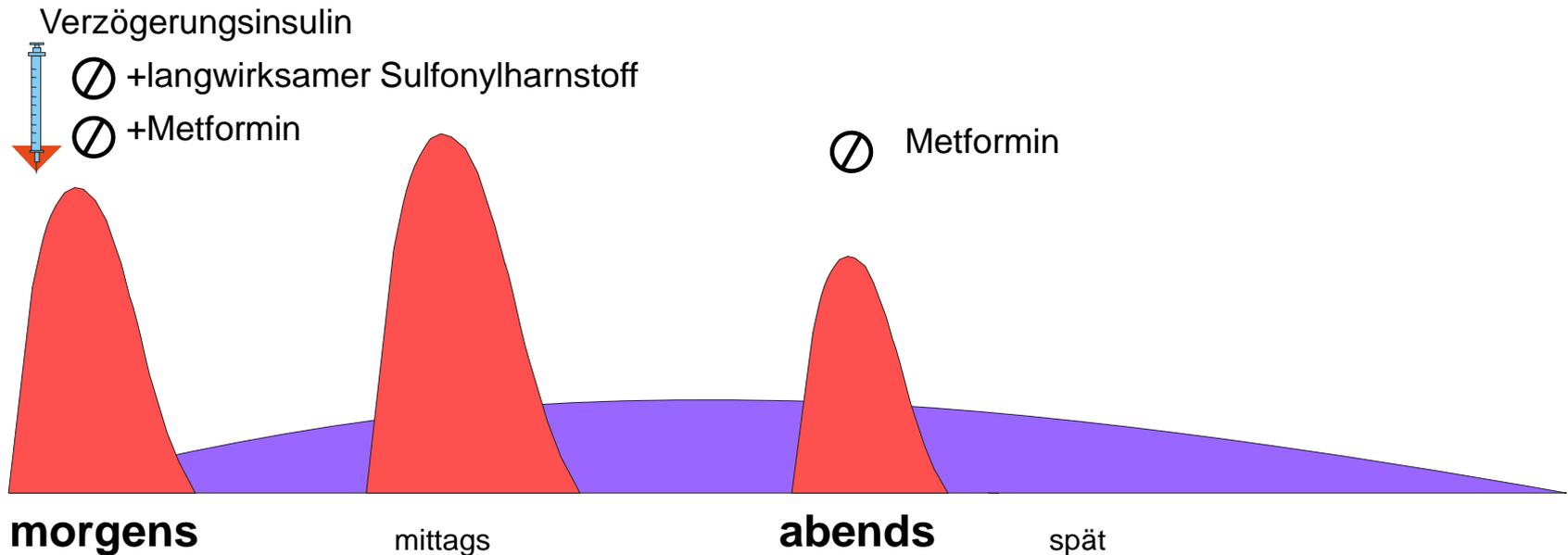
- Gleicher Hba1c
- Mehr Unterzuckerungen
- größere Gewichtszunahme
- Gleiche Behandlungszufriedenheit
- Höhere Kosten

Wer könnte von einer intensiven Insulintherapie* profitieren?

- Weglassen von Hauptmahlzeiten
- Stark wechselnde körperliche Aktivität
- Schichtarbeit

*Studien zu diesen Zielgruppen liegen nicht vor

Basalunterstützte Orale Diabetestherapie

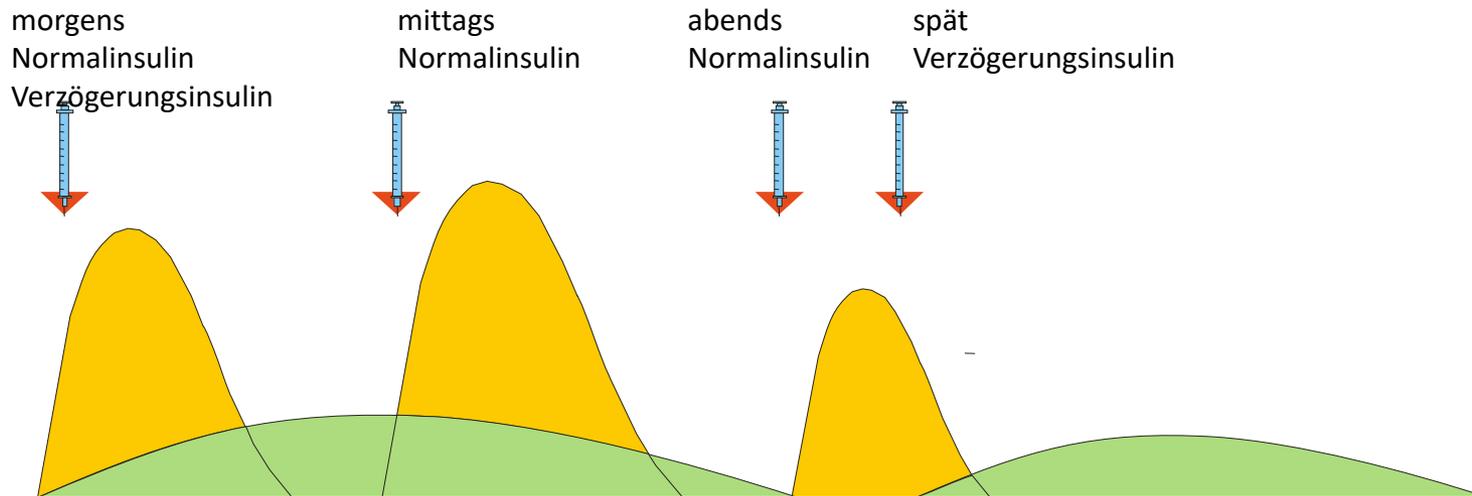


nur für Diabetes mellitus Typ 2

Keine Endpunktstudien

Intensivierte Insulintherapie

Diabetes mellitus Typ 1



Intensivierte Insulintherapie = Basis-Bolus-Therapie

Mahlzeiteninsulin

Orientierung zur Insulindosis. R.Menzel "Insulin zum Leben" Verlag Gesundheit Berlin 1992)

- für Abdeckung von 1 KE wird ≥ 1 IE Insulin benötigt

etwas mehr Insulin	etwas weniger Insulin
<ul style="list-style-type: none">• Dämmerungszeiten (früh am Morgen, spätnachmittags)• bei Übergewicht	<ul style="list-style-type: none">• vor Mitternacht, zur Mittagszeit, bei Sport/Bewegung• bei Schlanken

- 1 KE oder BE erhöht Blutglukose ca. 2-3 mmol/l

Glukose-Selbstkontrolle Insulintherapie

- Typ 1/Typ 2 intensivierete Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie: Blutglukoseselbstkontrolle 4/Tag vor dem Essen, ggf. Sensor mit kontinuierlicher Insulinmessung
- Typ 2 konventionelle oder supplementäre Insulintherapie: Blutglukose 2-4/Tag vor dem Essen
- Typ 2 nur Basalinsulin: ggf. 2-3 mal pro Woche vor oder nach dem Essen ggf. auch Harnzucker

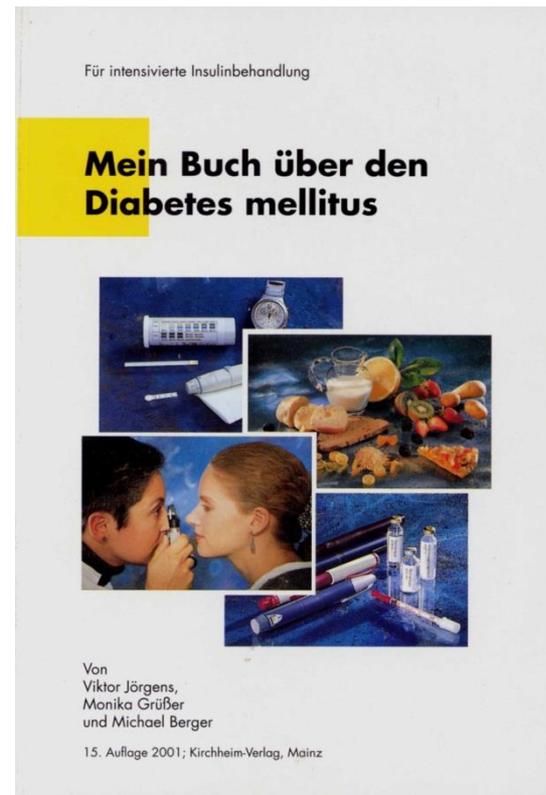
Patientenschulungsprogramme mit Insulin



Typ 2 mit
konventioneller
Insulintherapie



Typ 2 mit
supplementärer
Insulintherapie



Typ 1 mit intensiver
Insulintherapie

Schulungsschwerpunkte



Blutglukoseselbstkontrolle



Hypoglykämie



Ernährung



Insulininjektion

Therapie- und Schulungsprogramm für Patienten mit Diabetes, die Insulin spritzen

Zeit	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag	Montag	Dienstag
7.00	Blutzuckerselbstkontrolle, Insulininjektion nach Ansage durch die Schwester						
	1. Frühstück						
9.00 - 9.45	Einführung	Insulinwirkung	Ernährung	Unterzuckerung	Verhalten bei Krankheit und bes. Situationen	Folgeerkrankung (Arzt)	Sozial
	2. Frühstück						
10.00 - 11.00	Was ist Diabetes?	Spritztechnik	Ernährung	Ernährung	Dosiserhöhung Dosis- verminderung	Fuß- S	Wissenstest
11.00	Blutzuckerselbstkontrolle Insulindosisbesprechung Insulininjektion						
	Mittagsessen						
13.30 - 14.30	Methoden der Selbstkontrolle	Pen's	Methoden der Selbstkontrolle (Geräte)	Unterzuckerung Wiederholung		Fußpflege	
	Vesper und Blutzuckerselbstkontrolle						
17.00	Blutzuckerselbstkontrolle, Insulininjektion nach Ansage der S						
17.30	1. Abendbrot						
20.00	2. Abendbrot						

Stationär

Schulungsteam: Ines Franke DB, Antje Rehm DB, Dr. Guido Kramer DB, OÄ Dr. I. Schmidt, Dr. G. Eidner, OA Dr. C. Kloos; OA Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. U.A. Müller

Insulinpens



Injektion von Insulin

- Trübe Insuline vor der Injektion Mischen
- Nicht desinfizieren
- Nicht in den Oberarm spritzen
- In eine Hautfalte stechen bei Nadeln $> 5\text{mm}$
- Bis 10 zählen

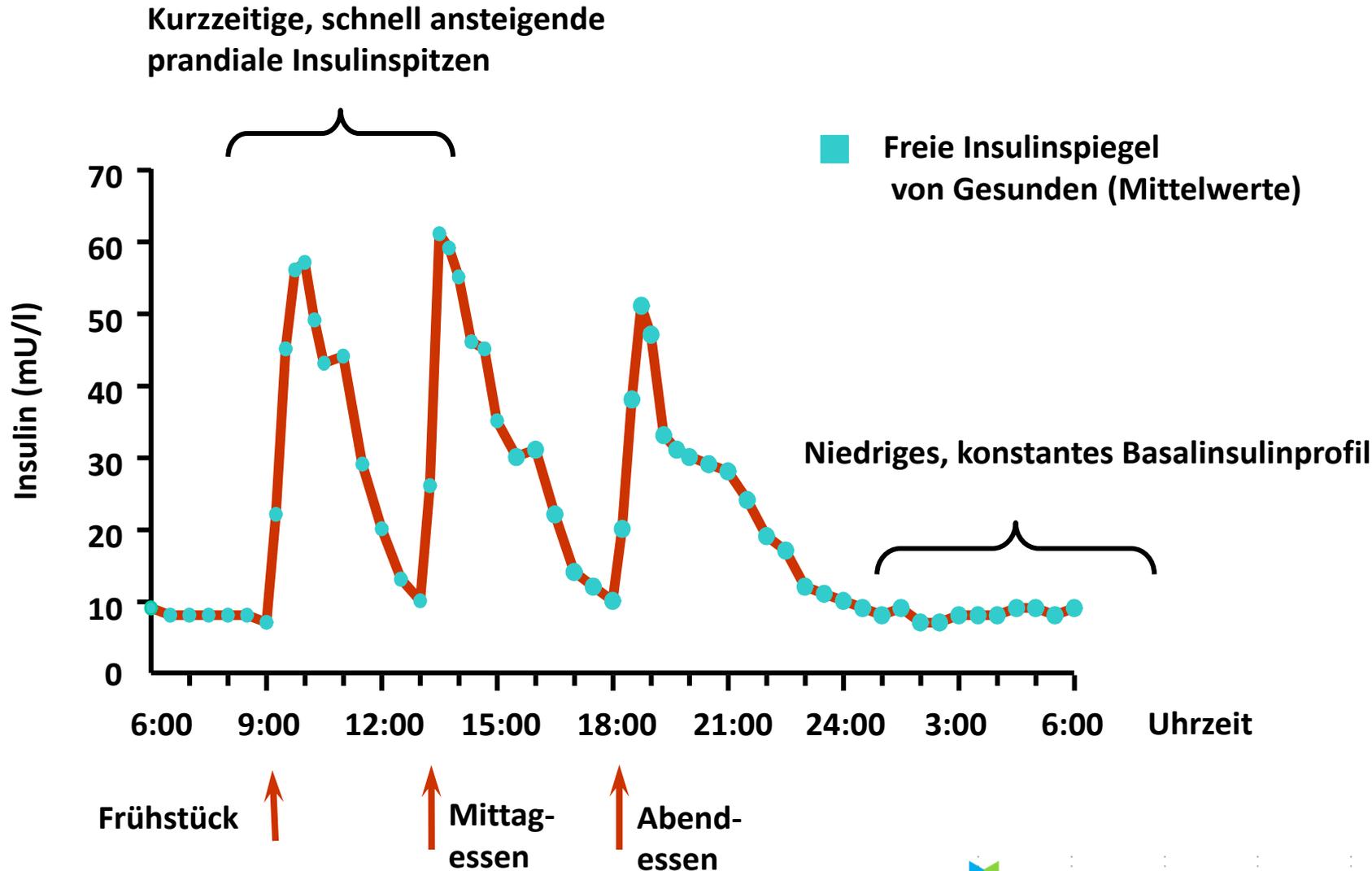


Nadeln wechseln!



Physiologisches Insulinprofil - Insulinpumpe

Nach Polonsky KS et al: N Engl J Med 318: 1231-1239, 1996



Insulinpumpe



Insulinpumpe

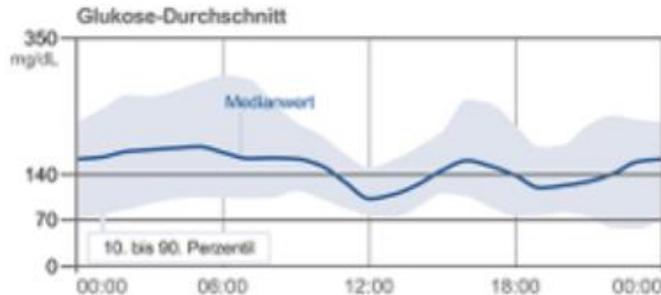


kontinuierliche Glukosemessung

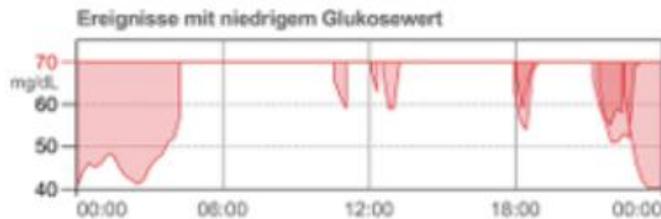
Glukose

Geschätzter HbA1c **7,1% oder 54 mmol/mol**

GLUKOSE-DURCHSCHNITT	158 mg/dL
% über Zielbereich	57 %
% im Zielbereich	38 %
% unter Zielbereich	5 %

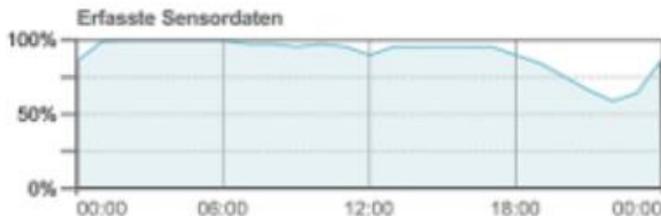


EREIGNISSE MIT NIEDRIGEM GLUKOSEWERT	8
Durchschnittliche Dauer	115 Min.



Sensorbenutzung

ERFASSTE SENSORDATEN	91 %
Tägliche Scans	12



Eingetragene KH

TAGES-KH **84** Gramm/Tag

Eingetragenes Insulin

Schnell wirkendes Insulin	4,3 Einh./Tag
Lang wirkendes Insulin	0,1 Einh./Tag

TAGESINSULIN GESAMT **4,4** Einh./Tag

Bolusrechner



Protokoll Bolusrechner für Insulinpumpe

Name:

Zeitblöcke (Uhrzeit: von... bis...)	Zielbereich (Glukose in mmol/l)	KE-Faktoren (IE/KE)	Korrekturfaktor (1 IE senkt ? mmol/l)
0 ⁰⁰ - 5 ⁰⁰	6,0 - 8,0	0,5	3,0
5 ⁰⁰ - 11 ⁰⁰	6,0 - 8,0	1,8	2,0
11 ⁰⁰ - 14 ⁰⁰	6,0 - 8,0	1,0	2,0
14 ⁰⁰ - 17 ⁰⁰	6,0 - 8,0	0,8 → 1,0 ✓	2,0
17 ⁰⁰ - 21 ⁰⁰	6,0 - 8,0	0,8 → 1,0 ✓ -0,8 ✓	2,0
21 ⁰⁰ - 0 ⁰⁰	6,0 - 8,0	0,5	2,5

Programmierte Gesundheitsereignisse:	Warngrenzwerte:	Vorschlagsoptionen:
Sport 1: - 30 % Sport 2: - 50 % Krankheit: + 20 % Stress: + 20 % Periode: %	Hyperglykämie: > 13,3 mmol/l Hypoglykämie: < 4,0 mmol/l	Blutzuckeranstieg: 2,8 mmol/l Snackgröße: 0 KE* Wirkzeit: 6 Std, Verzögerung: 2 Std,

**0* muß als Zahl und als Standard gewählt werden, da sonst keine korrekte Funktion des Bolusrechners!