

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Diabetes mellitus

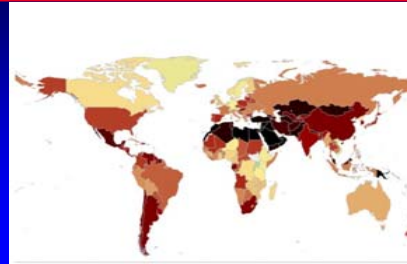


Prof. Dr. med. Paul Cullen
Medizinisches Versorgungszentrum
für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,
Hygiene und Umweltmedizin
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 11
D-48155 Münster
Tel.: 0251 60916-0
Fax: 0251 60916-164
p.cullen@labor-muenster.de

Sommersemester 2017

- 1 -

Diabetes Prävalenz weltweit



Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants
NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Lancet 2016; 387: 1513-1530, 2016

- 2 -

Screening für Diabetes mellitus

**Etwa die Hälfte aller Fälle von Typ 2
Diabetes mellitus in Deutschland
bleiben unentdeckt.**

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

- 3 -

Hauptformen des Diabetes mellitus*

- Typ 1 Diabetes
 - β -Zellzerstörung, absoluter Insulinmangel, entweder autoimmun oder idiopathisch.
- Typ 2 Diabetes
 - Insulinresistenz, relativer Insulinmangel. Starke genetische Komponente. Transport von Glukose in die Muskelzelle mittels Glut 4 möglicherweise defekt**.

*ADA 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7, ** Cline et al. New Engl J Med 1999; 341:240

- 4 -

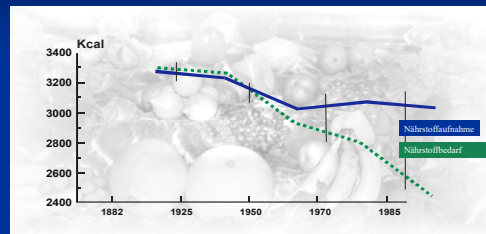
Seltene Formen des Diabetes mellitus*

- Seltene Formen (Typ 3 Diabetes mellitus)
 - 3A: Genetische Defekte der β -Zellfunktion, z.B. MODY (1-2% aller Diabetes-Fälle)
 - 3B: Genetische Defekte der Insulinwirkung
 - 3C: Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B. Pankreatitis
 - 3D: Hormonelle Störungen z.B. Akromegalie, M. Cushing
 - 3E: Medikamente, Gifte, z.B. Kortikosteroide, Thiazide, Vacor
 - 3F: Infektionen, z.B. CMV, kongenitale Rubella
 - 3G: Seltene Immunformen, z.B. Antikörper gegen Insulinrezeptor
 - 3H: Andere genetische Syndrome, z.B. Klinefelter Syndrom
- Schwangerschaftsdiabetes (Typ 4 Diabetes mellitus)

*American Diabetes Association 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7

- 5 -

Energiebedarf und Energieverbrauch der Erwerbstätigen (kcal pro Kopf pro Tag)



Yang A, Patten F. Food and the Goodness of America. New York 1988

- 6 -

Klinik des Diabetes mellitus

| Typ 1 | Typ 2 |
|--------------------------|-------------------------|
| Jung | Erwachsen |
| Dünn | Übergewichtig |
| Stirbt ohne Insulin | Insulinspiegel erhöht |
| Lipide, Blutdruck normal | „Metabolisches Syndrom“ |
| Eher sporadisch | Eher familiär |
| Tritt rasch auf | Tritt schleichend auf |
| Stoffwechsel labil | Stoffwechsel stabil |
| Polyurie, Polydipsie | Polyurie, Polydipsie |

- 7 -

Komplikationen des Diabetes mellitus

- Akute
 - diabetische Ketoazidose (Typ 1)
 - hypoglykämischer Schock (Typ 1)
 - hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom (Typ 2)
- Chronische
 - diabetische Retinopathie (Mikroangiopathie)
 - diabetische Nephropathie (Mikroangiopathie)
 - Atherosklerose (Makroangiopathie)
 - Neuropathie

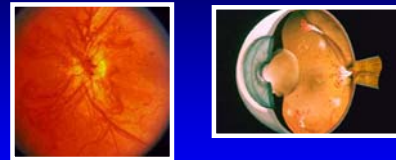
- 8 -

Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus

- Drei von vier zeigen **Bluthochdruck**
- Jeder achte zeigt **Augenhintergrundveränderungen** (häufigste Ursache für Erblindung in Deutschland)
- Jeder zehnte hat eine Entzündung der kleinen Nerven (**Polyneuropathie**)
- Jeder zehnte entwickelt eine **koronare Herzerkrankung** bis hin zum Herzinfarkt
- Einer von zwölf hat **Durchblutungsstörungen** der Beine
- Einer von zwanzig erleidet einen **Schlaganfall**
- Einer von zwanzig leidet unter **Nierenversagen** (häufigste Ursache für Dialyse in Deutschland)
- Einer von fünfzig zeigt das **diabetische Fußsyndrom** (häufigste Ursache für Beinamputationen in Deutschland)
- **Lebenserwartung** generell um 10 Jahre verkürzt

- 9 -

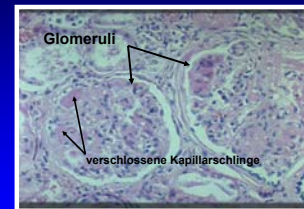
Komplikationen des Diabetes mellitus: Retinopathie



- **Typ 1:** Befällt fast alle Patienten nach 20 Jahren
- **Typ 2:** Bei Diagnose in 20%, nach 20 Jahren in > 60%
- **Risiko erhöht** bei Mikroalbuminurie oder HbA1c > 8%

- 10 -

Komplikationen des Diabetes mellitus: Nephropathie

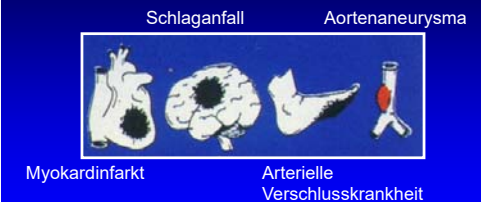


Diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson)

- **Häufigste Ursache** für Nierenversagen in Deutschland
- Befällt etwa 25% aller Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus

- 11 -

Komplikationen des Diabetes mellitus: frühzeitige Atherosklerose



Diabetische Makrovaskulopathie

- 12 -

Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus

- Polyurie, Polydipsie, unerklärlicher Gewichtsverlust plus Glukose ≥ 200 mg/dL im Plasma oder Kapillarblut zu irgendeiner Tageszeit
- oder
- Glukose ≥ 126 mg/dL im Plasma oder > 110 mg/dL im Kapillarblut bei einem Patienten, der seit mindestens 8 Stunden nichts gegessen hat
- oder
- Glukose ≥ 200 mg/dL im Plasma oder Kapillarblut 2 Stunden nach Trinken von 75 g Glukose in Wasser
- oder
- HbA1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)

ADA, WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

- 13 -

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests

- Voraussetzungen
 - Morgens nach 10-16 stündiger Nahrungskarenz.
 - ≥ 3 Tage Ernährung mit ≥ 150 g Kohlenhydrat/Tag.
 - Patient sitzend oder liegend.
 - Rauchverbot vor dem Test und während des Tests.
- Durchführung
 - Zuerst wird Blut im Glukose-Röhrchen (Fluorid) abgenommen.
 - Danach trinkt der Patient innerhalb von 5 Minuten 75 g Glukose, gelöst in 250 ml Wasser (Kinder 1,75 g/kg Körpergewicht).
 - Nach 2 Std. wird Blut erneut im Glukose-Röhrchen abgenommen.

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144

- 14 -

Definition einer gestörten Glukosetoleranz

| | Nüchtern | 2 Std. nach 75 g Glukose |
|----------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Diabetes mellitus | ≥ 126 mg/dL* | ≥ 200 mg/dL |
| Gestörte Glukose-toleranz | 110-125 mg/dL | 140-199 mg/dL |
| Normalbefund | < 110 mg/dL | < 140 mg/dL |

*Alle Werte Plasmaglukose

- 15 -

Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c)

- **HbA1c:** Entsteht durch Glykosylierung von Hämoglobin
- Anteil von HbA1c am Gesamthämoglobin hängt von Blutglukosekonzentration der letzten 8 bis 10 Wochen ab
- Nach Therapieumstellung ist eine Änderung nach 4 Wochen zu erwarten

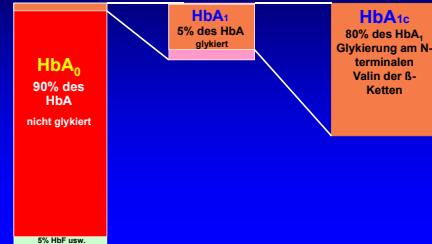
- 16 -

Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c)

- HbA1c: Entsteht durch Glykosylierung von Hämoglobin
- Anteil von HbA1c am Gesamthämoglobin hängt von Blutglukosekonzentration der letzten 8 bis 10 Wochen ab
- Nach Therapieumstellung ist eine Änderung nach 4 Wochen zu erwarten

- 17 -

Glykierte Hämoglobine



- 18 -

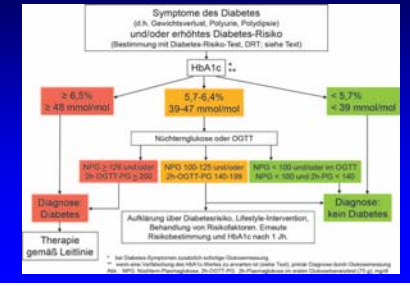
HbA1c: Präanalytik

Untersuchungsmaterial: Vollblut (natürlich)

- Liegen diese Störungen vor, Glukose statt HbA1c zur Diabetes-Diagnose verwenden:
- Hämoglobinopathien (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD, Thalasämie). Selbst Glukosewerte von 1.000 mg/dl führen nicht zu HbA1c-Werten über 20%. Ein HbA1c-Wert > 20% deutet auf Fehlmessung oder Hämoglobinvariante hin.
 - Erhöhter/erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten: hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Bluteubildung im Rahmen der Anämiebehandlung, Splenektomie
 - Chemische Modifikation des Hämoglobins: Urämie (carbamyliertes Hämoglobin), hochdosis-Therapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hämoglobin), Methämoglobin
 - Hemmung der Glykierung, z.B. Dauertherapie mit Vitamin C oder Vitamin E (dieser Effekt ist nicht gut untersucht)
 - Schwangerschaft

- 19 -

Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus anhand des HbA1c-Wertes*



*Quelle: Werner K, Bröckel J für die Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Diabetologie 2010; 5: 5109-5117

- 20 -

Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes

| | | |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Nüchtern | Eine Stunde nach 75 g Glukose | Zwei Stunden nach 75 g Glukose |
| ≥ 92 mg/dL* | ≥ 180 mg/dL | ≥ 153 mg/dL |

- Glukosebelastungstest zwingend erforderlich.
- Glukosebelastungstest wird deshalb *allen* Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche empfohlen.

*Alle Werte Glukose aus Venenblut (d.h. Untersuchung aus der Fingerbeere (Kapillarblut) mit Patienten-Blutzuckermessgerät geht nicht). Spezielle Abtastermündchen („Glukoskald, NaF-Citratlappen“) zwingend vorgeschrieben (2011 Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).

- 21 -

Untersuchungsmaterial: Konzentrationsunterschiede

Glukosekonzentrationen im arteriellen Blut und Kapillarblut sind etwa gleich. Beide sind ca. 8% höher als im venösen Blut.

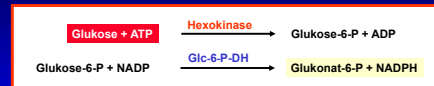
arteriell ↔ kapillär ca. 8% > venös

Glukosekonzentration Plasmawasser > Erythrozyten, daher Plasma-Glukosekonzentration ca. 15% > Vollblut-Glukosekonzentration

Plasma ca. 15% > Vollblut

- 22 -

Referenzmethode: Hexokinase



Vorteile...

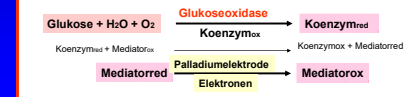
- Spezifisch
- Großer Meßbereich

Nachteile...

- Ery.-Enzyme (6-Phosphoglukonatedehydrogenase) ↑ NADPH
- Störung durch hohe Bilirubin oder hohe Triglyceride

- 23 -

Standardmethode: Glukoseoxidase



- 24 -

Begleitende Laboruntersuchungen bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus

- Urin (Albumin, Bakterien, Glukose, Ketonkörper)
- Nierenfunktion (Kreatinin)
- Langzeitparameter (HbA1c u. Fructosamin)
- Lipidstatus
- Schilddrüsenfunktion
- Evtl. Autoantikörper zur Differenzierung von Typ 1 und Typ 2

- 25 -

Antikörper-Untersuchungen bei Diabetes mellitus

| | |
|--------------------------|---|
| Antikörper gegen: | In Typ 1 DM nachweisbar bei: |
| Inselzellen | ca. 80% |
| Tyrosinphosphatase IA-2A | ca. 75% |
| Glutamat-Decarboxylase | ca. 60% |
| Insulin | vor dem 5. LJ 100%, nach dem 10. LJ 15% |

- 26 -

Antikörper-Untersuchungen bei der Differenzierung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

Indikation

- Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.
 - Positiv bei insgesamt ca. 75% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Danach fällt Prävalenz rasch ab.
- Aussage über Prognose, da Spiegel im Vorfeld der Erkrankung erhöht
 - 65% der Glutamat-Decarboxylase AK-positiven Patienten, die bei Diagnosestellung orale Antidiabetika erhalten, werden insulinpflichtig.
- Rolle bei Pathogenese unklar.

- 27 -

Albuminurie und Nierenfunktion bei Diabetes mellitus

| Stadium | GFR | Protein im Urin | Kreatinin im Blut |
|---------------------------------|-----|-----------------------------------|-------------------|
| I (Hypertrophie) | ↑ | Mikroalbuminurie (reversibel) | Normal |
| II (feingeweb. Veränd.) | N | Normal (< 30 mg/24 h) | Normal |
| III (beg. Nephropathie) | N | Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h) | Normal |
| Grenze der Umkehrbarkeit | | | |
| IV (manif. Nephropathie) | ↓ | Albuminurie (> 300 mg/24 h) | Grenzwertig |
| V (Niereninsuffizienz) | ↓↓ | Nicht selektive Proteinurie | Erhöht |

- 28 -

Therapiekontrolle des Diabetes mellitus

- Typ 1: Blutzucker-Selbstkontrolle 3-5 mal pro Tag
- Typ 2: abhängig von Therapie
- Falls Blutzucker-Kontrolle nicht möglich: Urinkontrolle
- HbA1c alle 3 Monate
- Lipidstatus (nüchtern) einmal im Jahr
- Quantitative Albuminausscheidung einmal im Jahr

- 29 -

Glykosyliertes Hämoglobin: Zielwerte

| | HbA1 | HbA1c |
|-----------------------------|---------------|-----------------|
| Normalpersonen | bis 6% | |
| Optimale Einstellung | bis 8% | bis 6,5% |
| Befriedigende Einstellung | 8 bis 10% | 7 bis 8% |
| Unbefriedigende Einstellung | 10 bis 12% | >8% |
| Dekompensierter Diabetes | über 12% | |

- 30 -

Neue Referenzbereiche für HbA1c

Optimale Einstellung bis 6,5% = 48 mmol/mol

$$\text{HbA1c in mmol/mol} = (\text{HbA1c in \%} - 2,15) \times 10,929 \approx 11 \times (\text{HbA1c in \%} - 2)$$

$$\text{Durchschnitts-BZ in mg/dL} = (\text{HbA1c in \%} \times 28,7) - 46,7 \approx (30 \times \text{HbA1c}) - 50$$

- 31 -

Gefahren der Hypoglykämie

- Definition: Glukose < 40 mg/dL (2,2 mmol/L)¹
- Kurzzeitige Effekte: Mit Abstand häufigster Notfall der diabetischen Akutkomplikationen
 - Besonders gefährdet: langjähriger Diabetiker mit gestörter Nierenfunktion
- Einweisung in Klinik wegen Hypoglykämie²
- Einmal: Demenzrisiko um 26% erhöht
 - Zweimal: Demenzrisiko um 80% erhöht
 - ≥ Dreimal: Verdoppelung des Demenzrisikos

¹Deutsches Ärzteblatt 2009;Heft 27:1406; ²JAMA 2009;301:1566-729

- 32 -