

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Diabetes mellitus

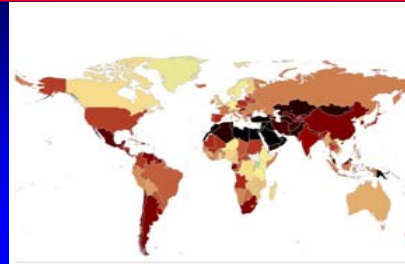


Prof. Dr. med. Paul Cullen
Medizinisches Versorgungszentrum
für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,
Hygiene und Umweltmedizin
Dr. Løer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 11
D-48155 Münster
Tel.: 0251 60916-0
Fax: 0251 60916-164
p.cullen@labor-muenster.de

Sommersemester 2018

- 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 2017; 191:1000-1010

- 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 -

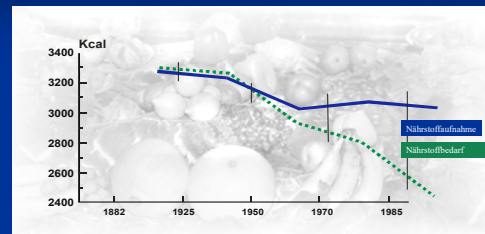
Seltene Formen des Diabetes mellitus*

- 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, Patel F. Food and the Genes. Am J Clin Nutr 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

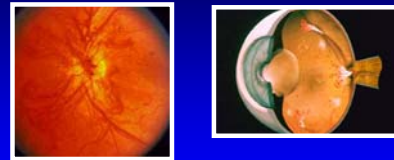
- 8 -

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 -

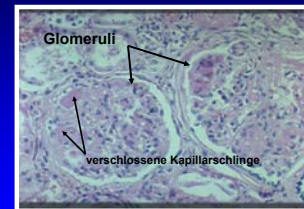
Komplikationen des Diabetes mellitus: Retinopathie



- **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

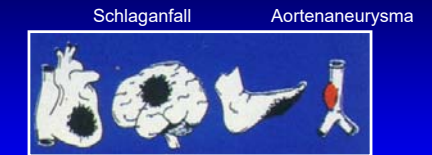


- **Häufigste Ursache** für Nierenversagen in Deutschland
- Befällt etwa 25% aller Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus

Diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson)

- 11 -

Komplikationen des Diabetes mellitus: frühzeitige Atherosklerose



Myokardinfarkt Arterielle Verschlusskrankheit

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

WHO, Kerner W. Dt Ärztebl 1998; 95:3144

- 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

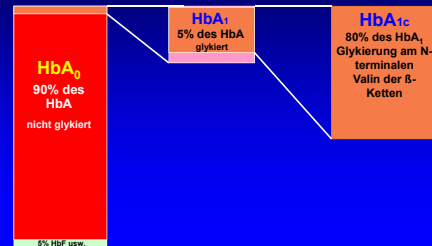
- 16 -

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 -

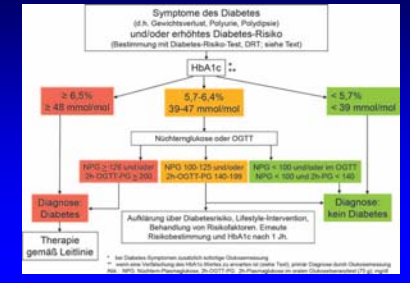
HbA1c: Präanalytik

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, Blutneubildung im Rahmen der Anämiebehandlung, Splenektomie
 - Chemische Modifikation des Hämoglobins: Urämie (carbamiliertes 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, Diabetologia 2010; 5: S109-S112

- 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 („Glukosoxid, NaF-Citratpuffen) 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.

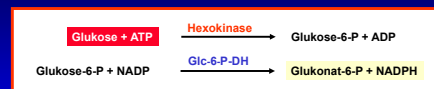
arteriell ↔ kapillär ca. 8% > venös

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

Plasma ca. 15% > Vollblut

- 22 -

Referenzmethode: Hexokinase



Vorteile...

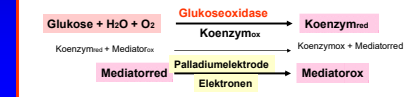
- Spezifisch
- Großer Meßbereich

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 -