Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Seminar: Diabetes mellitus

QR Code / Link dieses Seminars:

www.klichi.uni-muenster.de/folien

Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de

Sommersemester 2018

Diabetes mellitus: Urinbefunde

Diabetes mellitus

Terminologie:
- Diabetes mellitus (honigsüßer Durchfluss)
- Diabetes insipidus (geschmackloser Durchfluss)

Definition:
- metabolische Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels mit verminderter Glucoseverwertung
  → Hyperglykämie (komplexe Störung: Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinhaushalt)

Pathogenese:
- Insulinmangel (relativ/absolut)
- Insulinwirkung reduziert (Resistenz)

Komplikationen:
- akut: - hyperglykämisches/ketoazidotisches Koma (Erstmanifestation), hypoglykämisches Koma
- chronisch: - mikrovaskuläre Gefäßschäden:
  - makrovaskuläre Gefäßschäden:

Prävalenz:
- < 50 Jahre: 1-2%
- > 60 Jahre: 10%
- > 70 Jahre: 20%

Verteilung:
- Typ 1: 5%
- Typ 2: > 90 Prozent (steigt mit Überernährung; Metabolisches Syndrom in Deutschland ca. 20%)

Diabetes mellitus

Terminologie:
- Diabetes mellitus (honigsüßer Durchfluss)
- Diabetes insipidus (geschmackloser Durchfluss)

Definition:
- metabolische Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels mit verminderter Glucoseverwertung
  → Hyperglykämie (komplexe Störung: Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinhaushalt)

Pathogenese:
- Insulinmangel (relativ/absolut)
- Insulinwirkung reduziert (Resistenz)

Komplikationen:
- akut: - hyperglykämisches/ketoazidotisches Koma (Erstmanifestation), hypoglykämisches Koma
- chronisch: - mikrovaskuläre Gefäßschäden: Auge, Niere, Nerven (peripher, vegetativ), kardiale „small vessel disease“
  - makrovaskuläre Gefäßschäden: Herz, Hirn, Akren (PAVK), Darm

Prävalenz:
- < 50 Jahre: 1-2%
- > 60 Jahre: 10%
- > 70 Jahre: 20%

Verteilung:
- Typ 1: 5%
- Typ 2: 90 Prozent (steigt mit Überernährung; Metabolisches Syndrom in Deutschland ca. 20%)

Klassifikation nach Krankheitsentitäten (WHO 1997)

Klassifikation nach Ätiologie (WHO und American Diabetes Association):

(Neonataler Diabetes mellitus)

I. Typ 1-Diabetes (juveniler DM): (Mechanismus: β-Zelldestruktion)

- 1A: Immunologisch, HLA-Assoziation, GAD-AK
  Sonderform: „latent autoimmune diabetes (with onset) in adults (LADA),
- 1B: Idiopathisch (Afrika u. Asien) hereditär, keine HLA-Assoziation, keine Auto-AK

II. Typ 2-Diabetes (Erwachsenen DM):

- Ausprägung: (i) Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis
  (ii) vorwiegend sekretorischer Defekt mit Insulinresistenz
  Besonderheit: latenter Typ-1 DM des Erwachsenen (10%)

III. Andere Diabetes-Formen:

- Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY 1-11), 1% der Diabetiker
  < 25 Jahre, genetischer Defekt (autosomal dominant) der β-Zell-Funktion, keine Auto-AK, keine Adipositas; selten mitochondriale Genmutationen
- Genetischer Defekt der Insulinwirkung (z.B. Insulin-Rezeptordefekte)
- Seltene immunologische Formen (z.B. AK gegen Insulin-Rezeptor)
- Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing, Phäochromozytom, Hyperthyreose u.a.
- Medikamentös: STH, Glucosteroide, β-Adrenergika, Schildrüsenhormone, Thiazide
- Chronische Pankreatitis, Hämochromatose
- Infektionen: Röteln, CMV, Coxsackie B, Mumps
- Genetische Syndrome: Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom

IV. Gestations-Diabetes (GDM)

Ätiologie Typ 1-DM

- Zerstörung β-Zellen; > 80% → Blutzucker-Erhöhung
- Familienanamnese Typ-1 DM: 20% (sporadisch: 80%)
- HLA-DR3 und/oder HLA-DR4: 90%

  prädisponierende Allele: DQ8, DQ2 (Hochrisiko: Kinder 5%, Eineiige Zwillinge 55%)
  protektive Allele: DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602
  Mechanismus: Kopplungsungleichgewicht zwischen HLA-DR* und HLA-DQ*
  Nicht-HLA-assozierte Genloci: Insulingen, T-Zellgene

- Umweltfaktoren (saisonale, geographische Krankheitsinzidenz):
  Virusinfektionen (zytopathisch, chronisch inflammatorisch, molekulares Mimikry [Coxsackie])

Befunde:

- Infiltration durch Cytotoxische T-Lymphozyten
- Auto-AK (Molekulares Mimikry):
  - **AK gegen Inselzellzytoplasma (ICA):** 80% (schwer nachweisbar, Epiphänomen?)
  - **Anti-GAD-AK** und **Anti-IA2-AK**: > 90%
    (Gesunde → 20% erkranken innerhalb von 5 Jahren)
  - **Insulin-Auto-AK**: altersabhängig 20-90%

- Temporäre Remission unter Immunsuppression, Spätstadium: AK-Titer fallen

Ätiologie Typ 2-DM

- Insulinwirkung herabgesetzt (Resistenz; hyperbolische Funktionskurve)
  - Prä-Rezeptordefekt
  - Rezeptordefekt (verminderte Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren; Isoformen: HIR-A => **HIR-B**)
  - Post-Rezeptordefekt (Signaltransduktion)

- Insulinsekretion herabgesetzt (hereditär, frühe postpandriale Insulinsektretion gestört)

- Ursache: Metabolisches Syndrom

  stammbezogene Adipositas, Dyslipoproteinämie, Glucosetoleranzstörung bzw. Typ 2-DM, Hypertonus,
  initial Insulinresistenz → kompensatorische Hyperinsulinämie → Appetit + anabole Wirkung (Circulus vitiosus)

- Auslöser:
  - Stressfaktoren: Infektionen, Traumen, Operationen, Myokardinfarkt, Apoplex u.a.
  - Endokrinopathie, Medikamente

* Besonderheit: ca. 10% der klinischen Typ 2-DM Fälle haben Inselzellantikörper
=> latenter Typ 1-DM mit langsamer Progression

Metabolisches Syndrom

Metabolisches Syndrom

Metabolisches Syndrom (IDF, 2005)

- Adominale Adipositas: BMI > 30 kg/m^2, Taillen-Hüft-Verhältnis > 0,85 (♀), > 0,90 (♂);
  Pathophysiologie: TNF-α, TGF-β, freie Fettsäuren (FFA), …

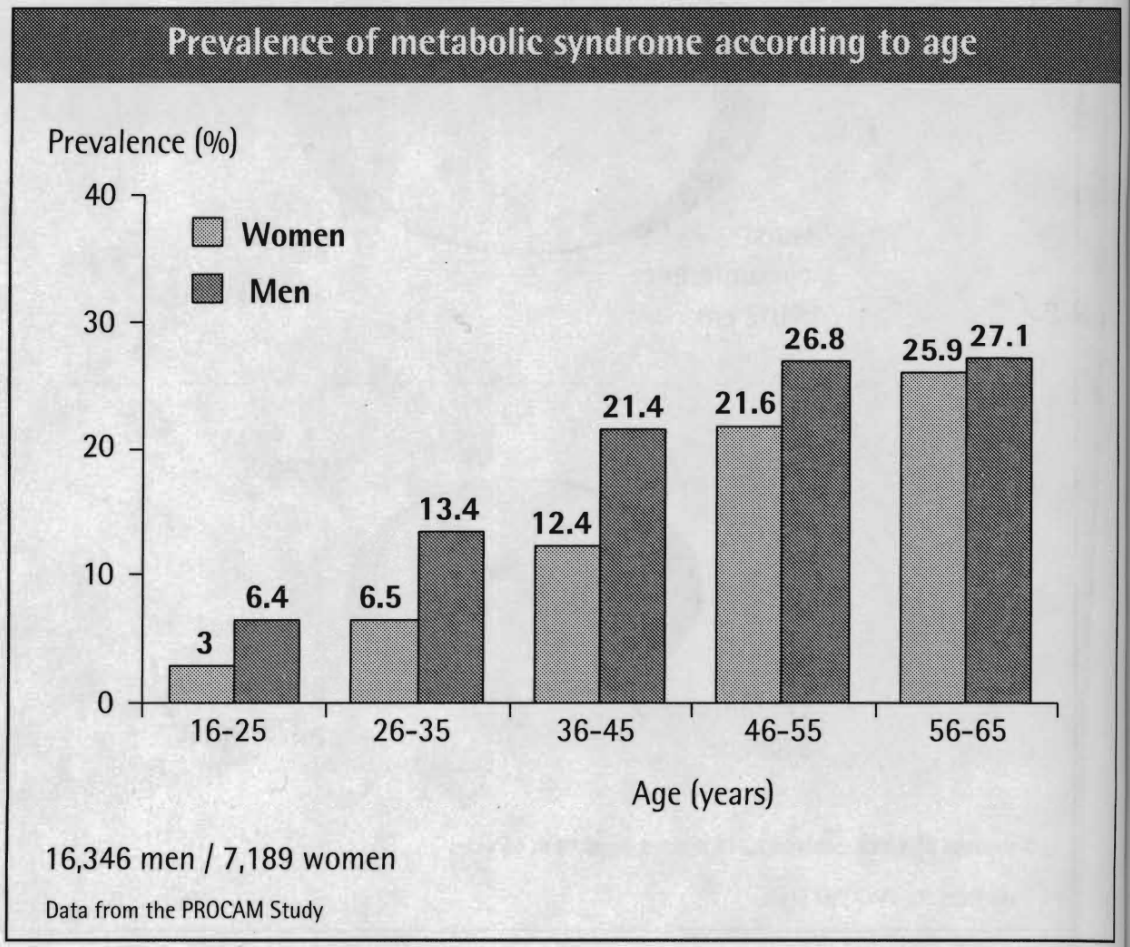
- Plus 2 der folgenden 4 Faktoren:
  - Trigyceride: > 150 mg/dl
  - HDL-Cholesterin: < 50 mg/dl (♀), < 40 mg/dl (♂)
  - Nüchtern-Plasmaglucose: > 100 mg/dl oder Typ 2-DM
  - Blutdruck: > 130/85 mm Hg

Circulus vitiosus:
Hohe Insulinspiegel → Sensitivität und Dichte der Rezeptoren reduziert

- Schlaf-Apnoe-Syndrom (35%)

Metabolisches Syndrom: Prävalenz

Fig. 11: Prevalence of metabolic syndrome according to age
The metabolic syndrome increases in prevalence with increasing age. In the PROCAM study, only 3% of women and 6% of men aged 16-25 showed this syndrome. This sex difference persisted until age 45. Thereafter, the prevalence of metabolic syndrome in both sexes exceeded 20%.



Typ 1-DM versus Typ 2-DM

Wesentliche Merkmale des Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus

	Typ-1-Diabetes mellitus	Typ-2-Diabetes mellitus
Hauptmanifestationsalter	< 30 Jahre	> 40 Jahre
Beginn	Rasch	Langsam
Körperbau	Asthenisch	Adipositas
Pathogenese	Untergang der beta-Zellen => absoluter Insulinmangel	Insulinsektretionsstörung, Insulinresistenz
Manifestationsfaktoren	Viruserkrankung	Adipositas
Neigung zur Ketoazidose	Stark	Gering
HLA-Assoziation	Ja	Nein
Autoantikörper	Ja	Nein
Genetische Disposition	Schwach	Stark
Insulinpflichtigkeit	Ja	Bei Erschöpfung der Reserven

Diabetes mellitus: Genetik

Polygen-multifaktorielle Vererbung

- Unterschiedliche Penetranz der Gene

Typ-1-Diabetes:

- Mutter erkrankt: → Kind 2,5%, Vater erkrankt: → Kind 5%, Beide erkrankt: → Kind 20%
- Risiko Geschwister: HLA-identisch: 18%, HLA-haplotypidentisch: 6%, HLA-verschieden: 1,2%
- Risiko eineiige Zwillinge: 35%
- Sporadische Fälle: 80%

Typ-2-Diabetes:

- Kinder eines Typ 2-Diabetes Elternteils: bis 50% Risiko (Mütterliches/Väterliches Risiko 2:1)
- Eineiige Zwillinge: bis 100% Risiko?!
- Ethnische Risikogruppen (Afro-/Hispano-Amerikaner, Pima-Indianer (40%)
- 27 Identifizierte Gene: u.a. ATP-sensitiver Kaliumkanal, PC-1-Protein, PTPN1, GNB3-825T, …

Pima-Indianer und das Rätsel des Altersdiabetes

Pima-Arizona:

westlicher Lebensstil => 40% Typ2-DM (Weiße: 6%)

Genetik

Pima-Mexiko:

alter Lebensstil => geringe Erkrankungsrate

Umwelt

Multifaktorelle Erkrankung

Der Stamm war einst über die Beringstraße von Asien eingewandert. Ein Teil lebt heute im Hochland von Mexiko, ein anderer in Arizona. Während die Pima in der Sierra Madre ihre alten Lebensgewohnheiten behielten und nicht öfter Diabetes bekommen als früher, haben sich die Pima in Arizona dem westlichen Lebensstil angepasst. "Damit sind die Pima ein menschliches Modell dafür, dass Gene und Umwelt eine Rolle spielen". Die Umwelt, weil die Pima in Arizona wie die Weißen leben, die in Mexiko nicht. Die Gene, weil die in gleicher Art lebenden Weißen nur zu sechs Prozent Diabetes bekommen.

Gestations-Diabetes mellitus (GDM)

- Ca. 5% aller Schwangerschaften! Tendenz steigend.
- GDM / DM-Verteilung: 88% GDM, 12 % DM (Typ 1: 35%, Typ 2: 65%)
- Glucosestoffwechselstörung in Schwangerschaft erstmals erkannt:
  (natürlicher Provokationstest der Labormediziner ☺, HPL ähnlich STH)
- Postpartum:
- Erneute Schwangerschaft:
- Permanente spätere Manifestation:

<u>Komplikationen:</u>

- Mutter:

- Kind:

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

- Kind:
  - 1. Trimenon (Embryopathien)
  - 2. und 3. Trimenon (Fetopathien)

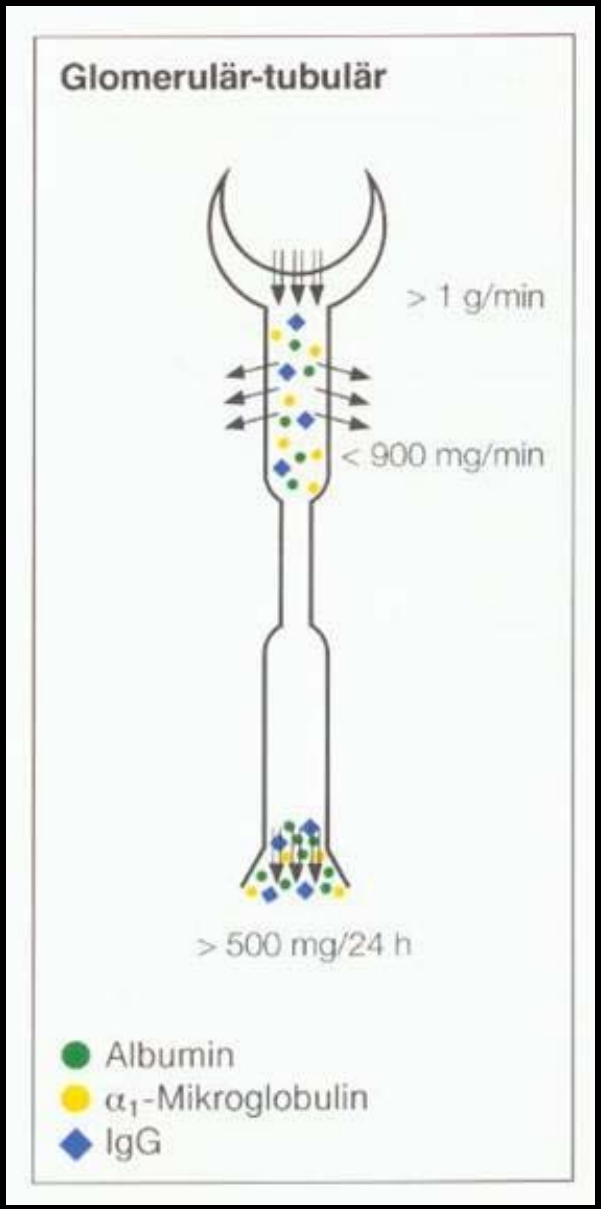
ca. 70% nicht geplante Schwangerschaften → Forderung:
gute glykämische Kontrolle aller Diabetikerinnen im reproduktionsfähigen Alter

- Blutzucker:
  - präpandrial: 70-100 mg/dl
  - postpandrial 1 Std.: < 140 mg/dl
  - postpandrial 2 Std.: < 120 mg/dl
  - Kontrolle des Selbstmonitorings durch ärztliche Blutzuckermessungen

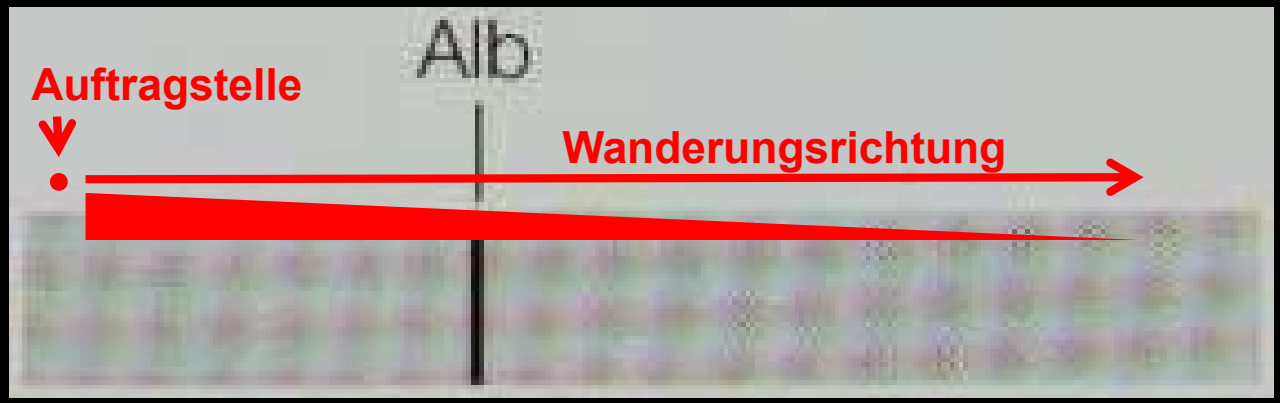
- HbA_{1c} (monatlich)
- Ketonkörper Urin/Blut (Therapieeinstellung schlecht)
- Kreatinin (> 3 mg/dl) und Kreatinin-Clearance (< 50 ml/Min.): kritisch!
- Mikro-/Makroalbuminämie
  Mutter: Präeklamsie
  Kind: intrauterine Wachstumsredardierung

Therapieversager in Schwangerschaft (Diät/Mobilisierung): Umstellung auf Insulin

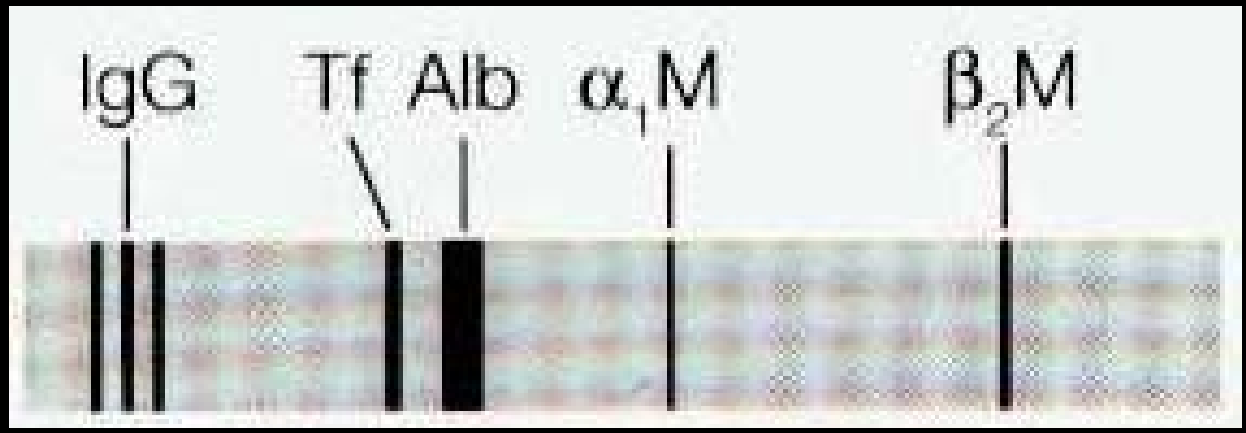
Proteinuriediagnostik:Glomerulär-tubuläre Proteinurie



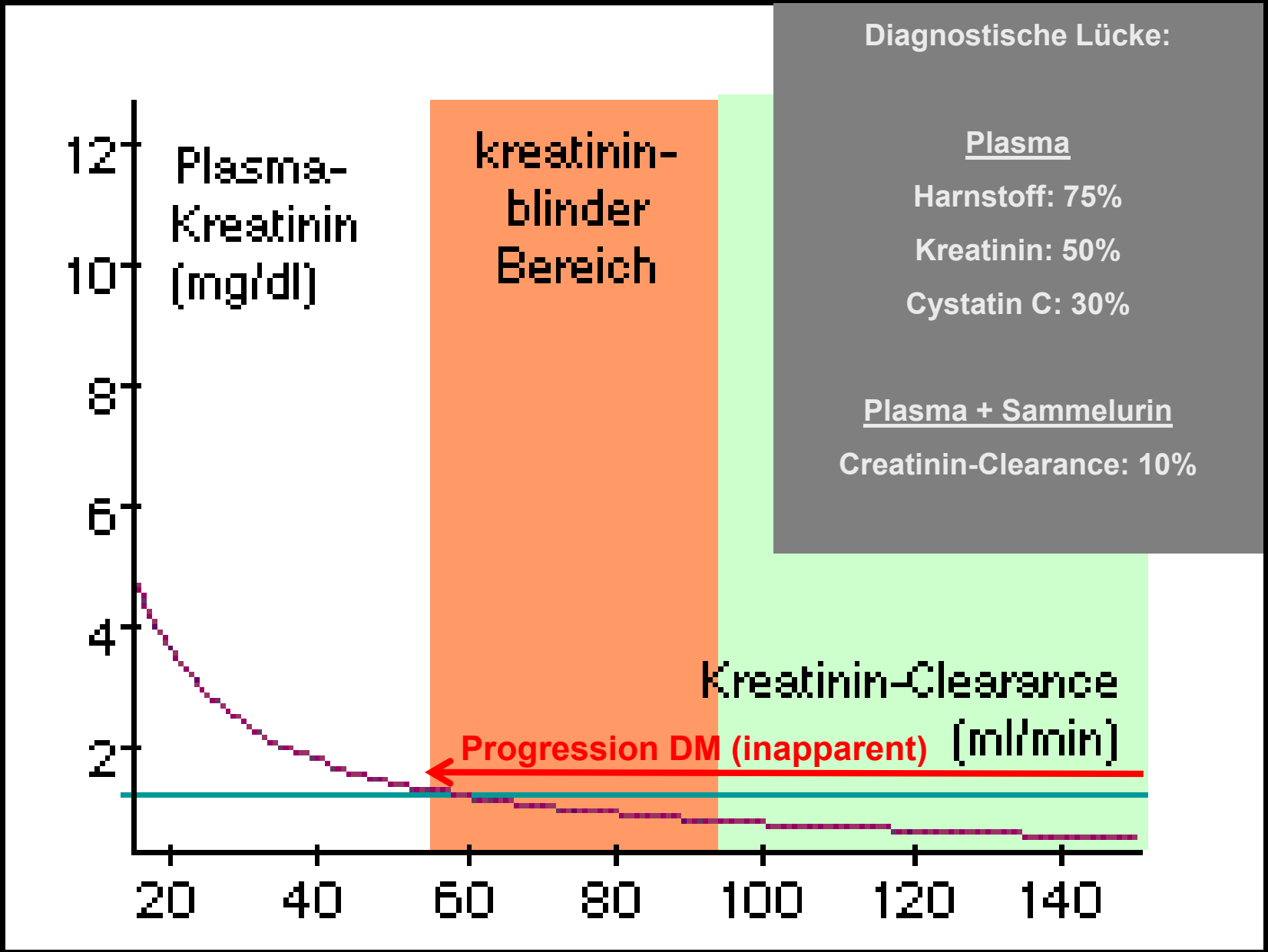
Normalbefund



Glomerulär-tubuläre Proteinurie



Kreatinin-Clearance



Diabetes mellitus: Dunkelziffer

Die Hälfte aller Fälle
von Typ 2-Diabetes mellitus
bleiben in Deutschland unentdeckt!

Diabetes mellitus: Screening-Strategie

Screening-Gruppen:

- Asymtomatische Personen mit BMI > 28 ab 45 Jahre, dann alle 3 Jahre

- Risikogruppen bereits frühzeitiger:
  - Familienanamnese 1. Grades positiv
  - Risikopopulationen (z.B. Afro-/Hispanoamerikaner, Pima-Indianer)
  - Adipositas, Bluthochdruck,
  - Dyslipoproteinämie, Nüchern-Blutzucker bzw. OGTT anamnestisch pathologisch
  - Gestationsdiabetes, Entbindung > 4.500 g

Screening weiterer Risikofaktoren:

- arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotin
- Mikroalbuminurie 1x jährlich (sensitive Sticks verwenden!)
- Kreatinin, Kreatinin-Clearance
- Risikogruppen Typ1: AK (klinische Studien, da zur Zeit keine klinische Konsequenz)

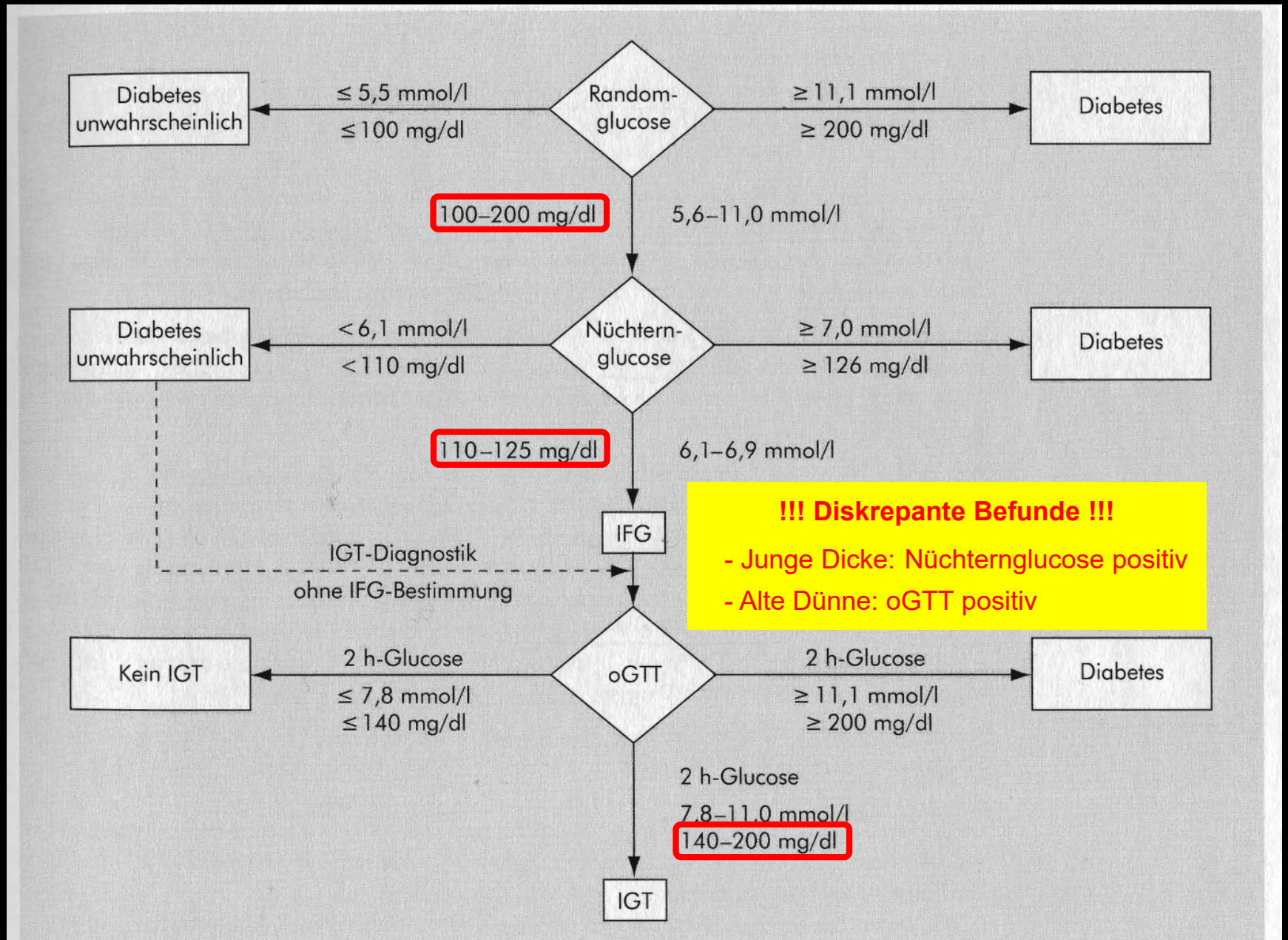
Diabetes mellitus: Blutzuckerdiagnostik

Definition einer gestörten Glukosetoleranz

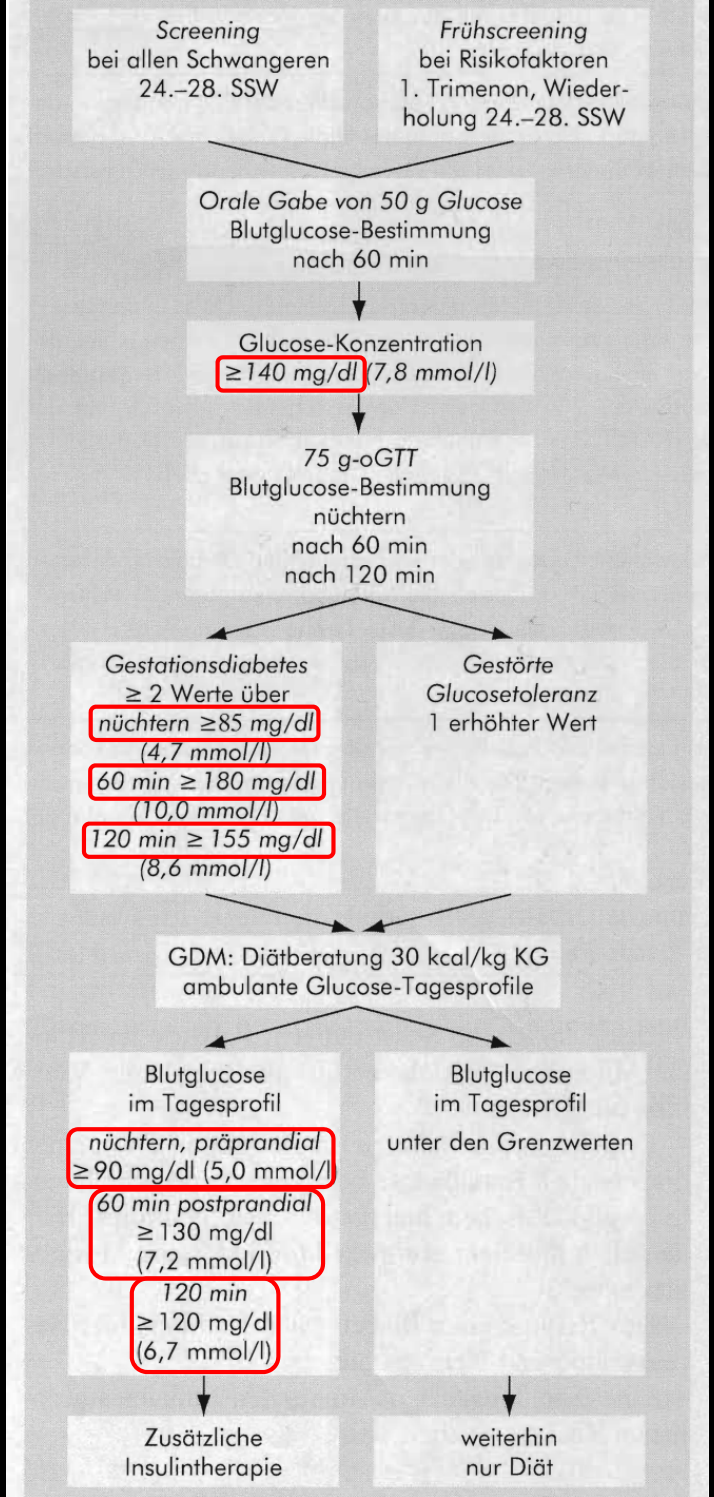
	Nüchtern	2 Std. nach 75 g Glukose
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL*	≥ 200 mg/dL
Gestörte Glukose-toleranz	110-125 mg/dL	140-199 mg/dL
Normalbefund	< 110 mg/dL	< 140 mg/dL

*Alle Werte Plasmaglukose

Diabetes mellitus: Blutzucker-Diagnostik



Gestations-Diabetes



Untersuchungsmaterial: Konzentrationsunterschiede

Glukosekonzentrationen sind im arteriellen Blut und im Kapillarblut ähnlich.

Beide sind ca. 8% höher als im venösen Blut.

arteriell ⇆ **kapillär** ca. 8% > **venös**

Glukosekonzentration im Plasmawasser > Erythrozyten,

daher Plasma-Glukosekonzentration ca. 15% > Vollblut-Glukosekonzentration

Plasma/Serum ca. 15% > **Vollblut**

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests

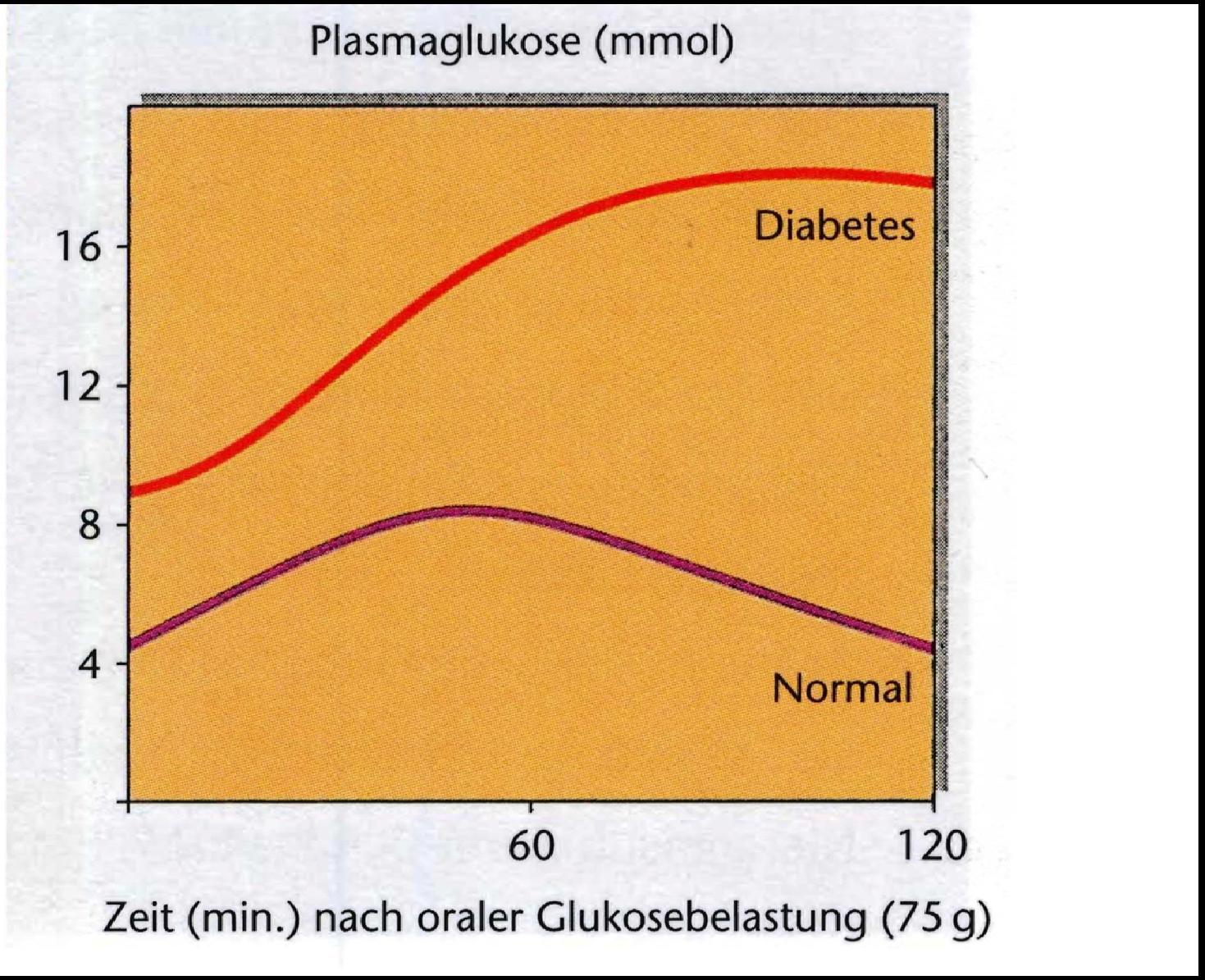
Voraussetzungen

- ≥ 3 Tage Ernährung mit ≥ 150 g Kohlenhydrat/Tag
- Rauchverbot vor/während Test
- Morgens, nach ca. 10 stündiger Nahrungskarenz
- Stressfreie Umgebung
- Patient sitzend oder liegend

Durchführung

- Zuerst wird Nüchternblut 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

Diabetes mellitus: OGTT-Kinetik



Insulin, C-Peptid und Proinsulin

Kaum Indikationen!!!

- Nicht relevant für Auswahl des antiglykämischen Therapie-Regimes (Insulin vs. orale Antidiabetika)
- Polyzytisches Ovarialsydroms (Insulinresistenz)
- Clamp-Untersuchungen (euglykämisch, hyperglykämisch)

- Forensische Medizin (Tötungsdelikte, Suizide)

Retrospektive Diagnostik

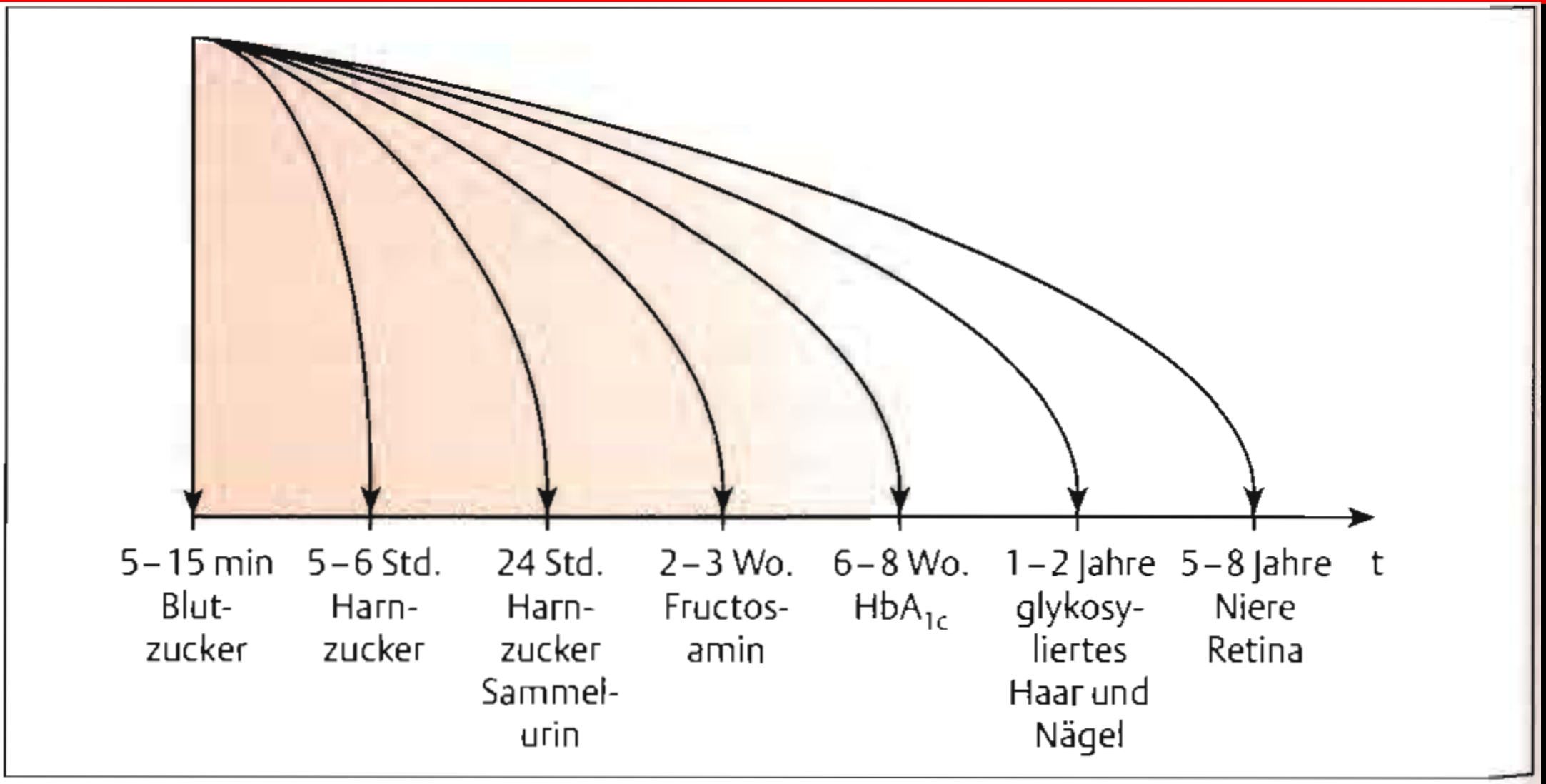


Abb. 4.3 **Zeitraster der diagnostischen Möglichkeiten bei Hyperglykämie.** Dargestellt ist der Zeitraum, der retrospektiv beurteilt werden kann.

Diabetes mellitus: Urindiagnostik

Glucose im Urin:

- Physiologische Glucosurie:15 mg/dl, Teststreifennachweisgrenze: 30 mg/dl
- individuelle Nierenschwelle (Blutzucker bei der es zur Glucoseausscheidung kommt)
- 180 mg/dl: normal
- 150 mg/dl: Schwangerschaft
- Cave: Nephropathie bei chronischem DM: Nierenschwelle bis 300 mg/dl. Falsch negativ!
  → Frühdiagnose mittels Nüchern-Blutzucker
- Harnzuckerselbstkontrolle ungeeignet ein normoglykämisches Therapieziel zu kontrollieren.
- Besonderheit: Glucose im Urin bei Normoglykämie
  → renaler DM mit tubulärer Partialfunktionsstörung angeboren bzw. erworben.
- Pentosurie, Laktosurie, Galaktosämie, Fruktosurie: werden methodisch nicht erkannt (Spezifität)

Ketonkörper im Urin (Sticks): (β-Hydroxbutyrat), Acetoacetat+++, Aceton+

Ketonkörper im Blut: Leitsubstanz β-Hydroxybutyrat > 3.0 mmol/l

Diabetes mellitus: Urindiagnostik

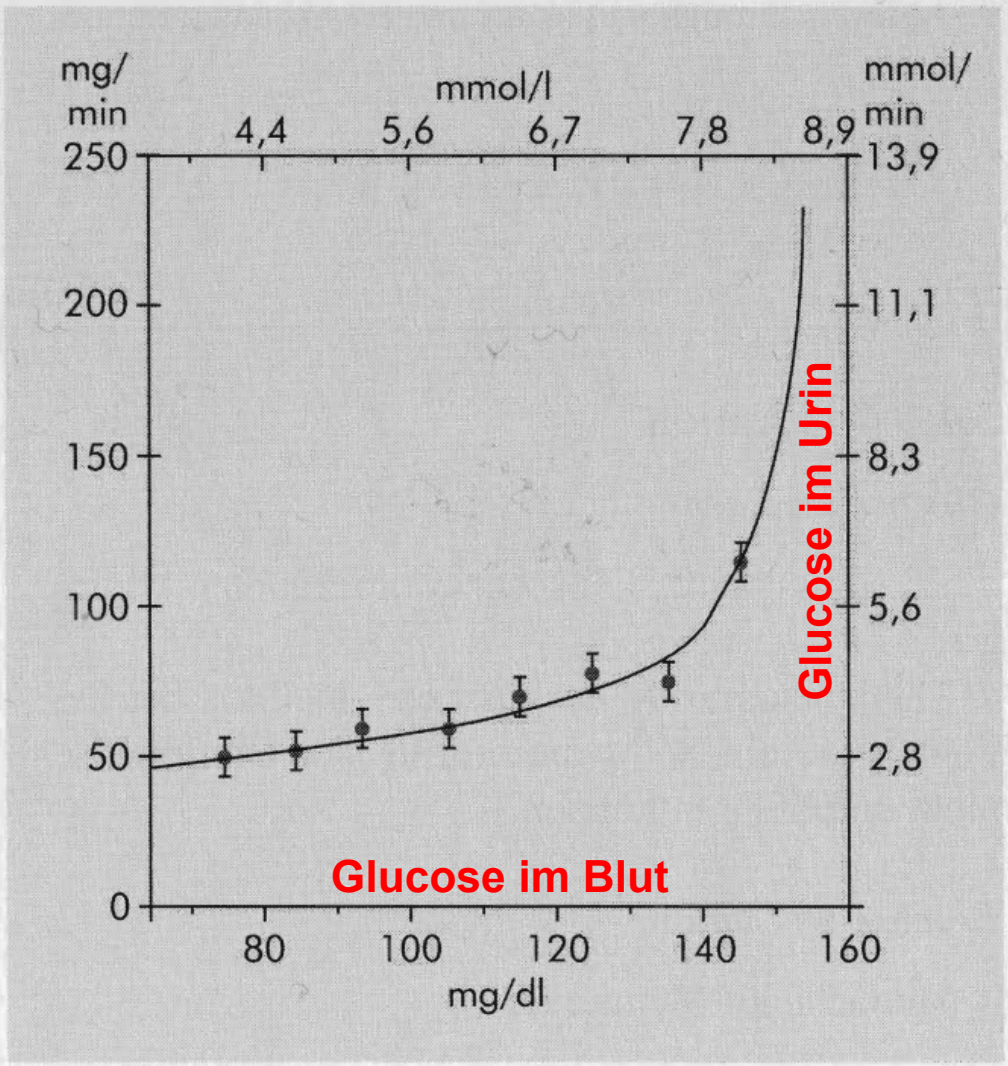


Abbildung **3.4-1** Abhängigkeit der Glucose-Ausscheidung im Urin(Ordinaten) von der Blutglucosekonzentration (Abszissen). Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /6/.

Diabetes mellitus: Glykierung

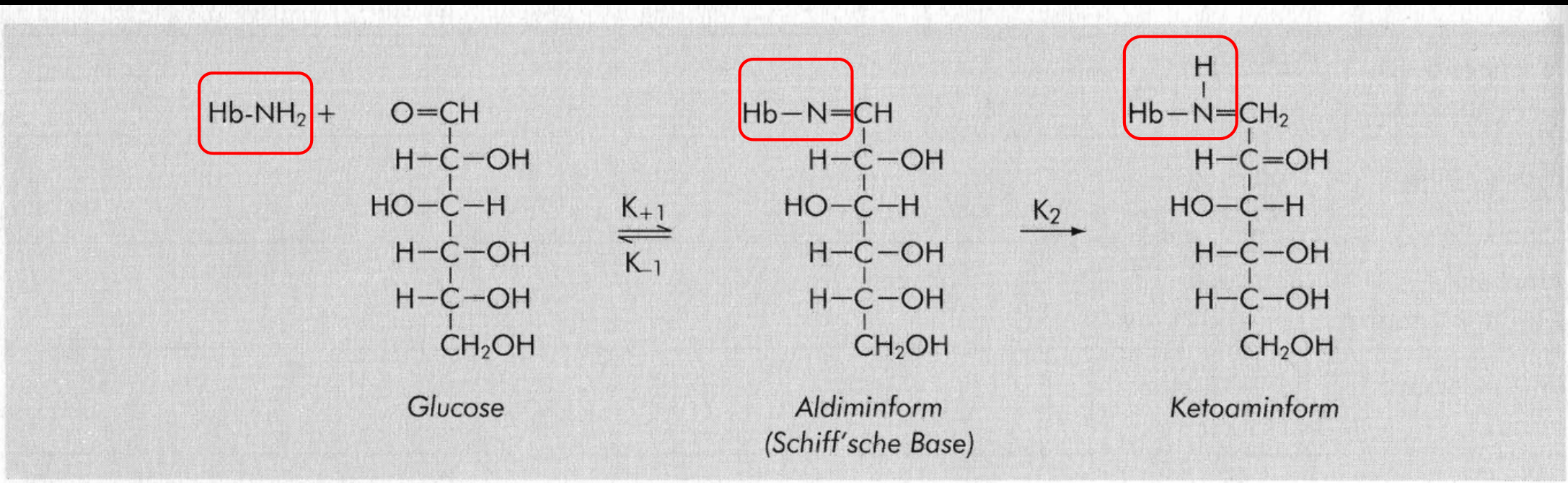


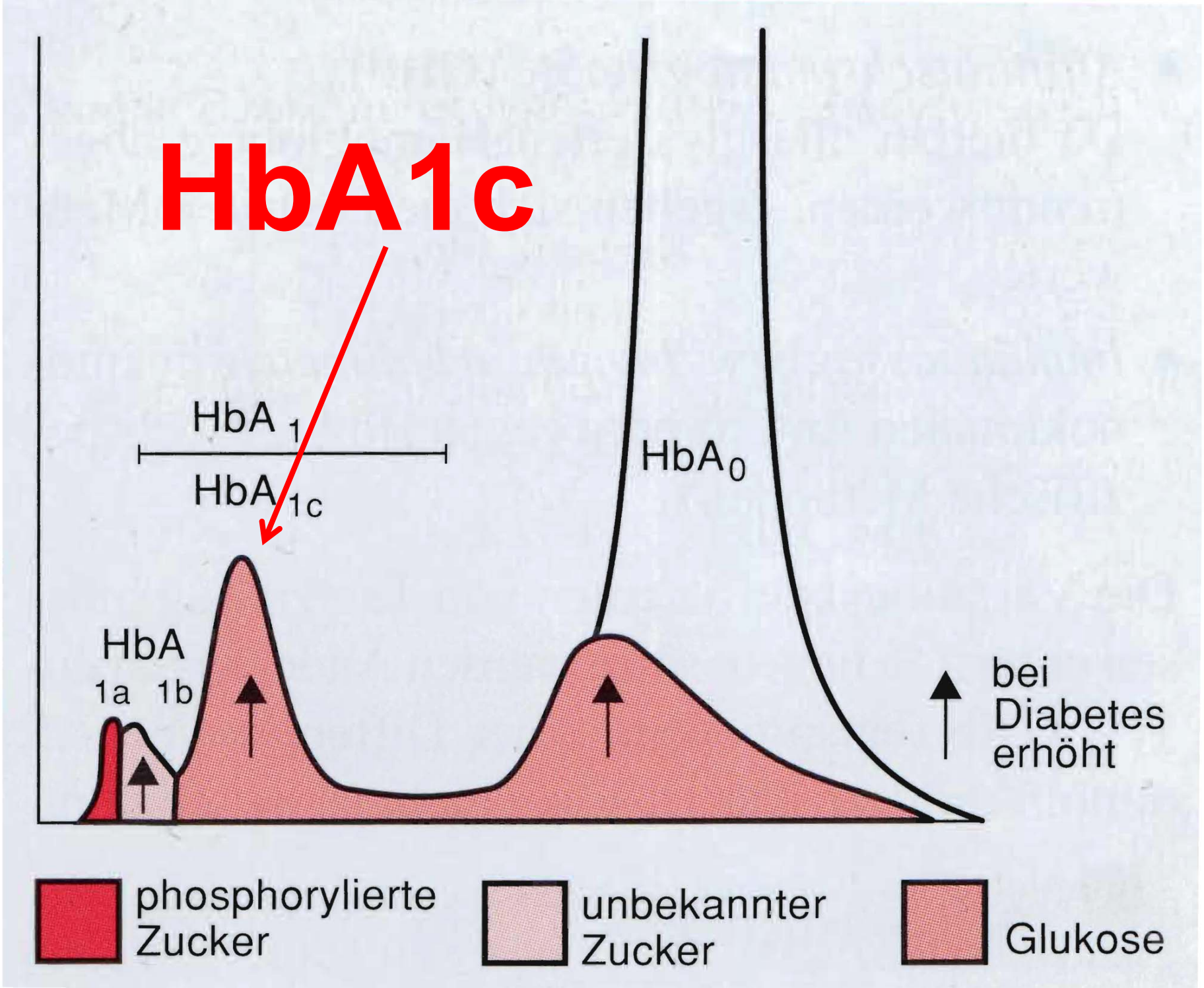
Abb. **3.6-1** Reaktionsschema der Glykierung einer freien Aminogruppe des Hämoglobins mit Glucose und nachfolgender Amadori-Umlagerung. $K_{+1} = 0{,}9 \times 10^{-3}$ mmol $\times$ h^{-1}, $K_{-1} = 0{,}35$ h^{-1}, $K_2 = 0{,}0055$ h^{-1}.

Pathophysiologie:

- Basalmembranschädigung, Mikrovaskulopathien, Neuropathien …

Diagnostische Marker:

- HbA1c, Fruktosamin

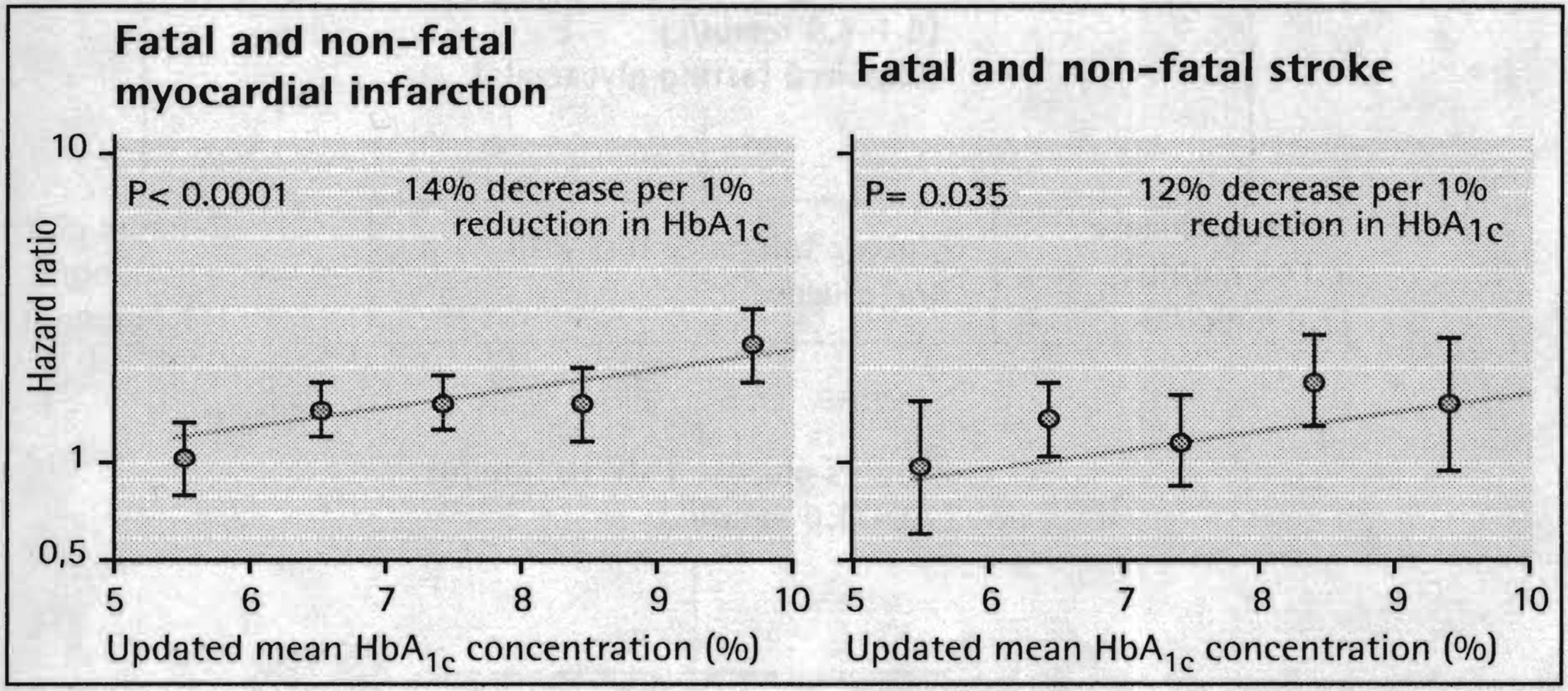

HbA1c
HbA 1
HbA1c
HbA0
HbA
1a 1b
bei
Diabetes
erhöht
phosphorylierte
Zucker
unbekannter
Zucker
Glukose

Diabetes mellitus: HbA1c

- Kontrolle alle 3 Monate
- Instabile Aldimin-Form → stabile Ketoamin-Form
- 3 Untereinheiten des HbA1: a, b, c; HbA1c ist mit 70% die größte
- Blutzuckergedächnis, 6 - 8 Wochen.
- Abhängig von Labormethode: < 6,5% (< 6%)
- Falsch niedrig:
  1. Schwangerschaftshälfte, Hämolyse,
- Falsch hoch:
  2. Schwangerschaftshälfe, Niereninsuffizienz, Alkoholabusus, Salizylate
- Bei Erhöhung Risiko exponentiell gesteigert:
  > 7%: Infarktrisiko + 40%, > 8% + 80%.
- Pro 1%-Senkung → 20% Reduzierung von Komplikationen,
  aber Hypoglykämierisiko 3x!!!

ACCORD-Studie: Ältere Patienten mit Typ 2-DM konnten von Senkung < 6,5% nicht profitieren – cave höhere Letatität!!!
ADVANCE-Studie: keine erhöhte Letalität?!

HbA1c


Fatal and non-fatal myocardial infarction
P< 0.0001
14% decrease per 1% reduction in HbA1c
Hazard ratio
10
1
0,5
5
6
7
8
9
10
Updated mean HbA1c concentration (%)
Fatal and non-fatal stroke
P= 0.035
12% decrease per 1% reduction in HbA1c
5
6
7
8
9
10
Updated mean HbA1c concentration (%)

Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie

- Frühzeitig mit Behandlung beginnen („Blutzuckervermächnis“)
- Therapie nur vorsichtig intensivieren
- Keine Polytherapie > 2-3 Medikamente
- Gewichtszunahme vermeiden
- Hypoglykämie vermeiden
- Kausale Behandlung – cave: „Epiphänomene“
- Priorität hat Lebensstiländerung (Diät, BMI, körperliche Aktivität)
- Zurückhaltende Zulassung neuer Medikamente

Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie

- Frühzeitig mit Behandlung beginnen („Blutzuckervermächnis“)
- Therapie nur vorsichtig intensivieren
- Keine Polytherapie > 2-3 Medikamente
- Gewichtszunahme vermeiden
- Hypoglykämie vermeiden
- Kausale Behandlung – cave: „Epiphänomene“
- Priorität hat Lebensstiländerung (Diät, BMI, körperliche Aktivität)
- Zurückhaltende Zulassung neuer Medikamente

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie zeigen, dass die Absenkung des HbA1c unter 6,5% - unter den Bedingungen dieser Studie – die Gesamt-Mortalität erhöhen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass die Art und Weise der Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist.

Für die praktische Therapie folgt aus den Studien, dass eine Absenkung des HbA1c auf 6.5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d.h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Das in der ACCORD – Studie praktizierte polypharmakotherapeutische Vorgehen (mit den o.g. Nebenwirkungen) wird im Verbreitungsgebiet der DDG-Leitlinie nicht empfohlen. Empfohlen wird ein Vorgehen mit präferentiellem Einsatz einer nicht-hypoglykämisierenden Substanz (Metformin) als Mittel der ersten Wahl (7) sowie der Einsatz von Insulin, falls unter einer max. 2-fach OAD-Kombinationstherapie der HbA1c-Zielwert nicht mehr erreicht wird.

Komplikationen aufgetreten sind, scheint es durch eine strengere Blutzuckereinstellung nicht mehr oder nur sehr begrenzt möglich zu sein, den Verlauf der makrovaskulären Komplikationen günstig zu beeinflussen.

Warum eine initial bessere Blutzuckereinstellung auch noch nach Jahren protektiv ist, ist derzeit unklar. Es scheint jedoch ein spezifischer Mechanismus der besseren Blutzuckereinstellung zu sein, da eine strengere Blutdruckeinstellung in der UKPDS-Studie nur für die Dauer der besseren Einstellung günstige Effekte zeigte [14].

Was können wir aus den Daten der genannten Studien lernen?

- Es existiert ein „Blutzuckergedächtnis“ bzw. „Blutzuckervermächtnis“.
- Zeitweilig und besonders initial schlechte Blutzuckereinstellung hat langfristige irreversible Folgen.
- Durch enge Blutzuckereinstellung besteht keine gesteigerte Mortalität.
- Nach langjähriger Hyperglykämie hat eine normnahe Blutzuckereinstellung nur geringe oder keine Vorteile für makro- und mikrovaskuläre Ereignisse.
- Hypoglykämien stellen einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskulären Tod bei Patienten mit langdauerndem Diabetes und bekannter Atherosklerose dar.

Offensichtlich ist eine frühzeitige gute Stoffwechseleinstellung für Patienten mit Typ-2-Diabetes entscheidend. Für diese Patienten kann man einen Nutzen einer Einstellung mit einem Ziel-HbA_{1c} <6,5% annehmen. Bei bereits längerem Krankheitsverlauf mit schon eingetretenen Komplikationen ist eine zu straffe Einstellung des Diabetes nicht mehr von signifikantem Nutzen. Zum Teil können Patienten dadurch z.B. aufgrund von Hypoglykämien sogar gefährdet werden, so dass für diese Patientengruppe ein höherer Zielbereich von ungefähr 7% angestrebt werden sollte – ein Bereich, bei dem auch die PROACTIVE-Studie einen Benefit zeigte [15]. Der über Jahre anhaltende Nutzen einer strengeren Einstellung zu Beginn der Behandlung unterstreicht ganz besonders die Bedeutung einer frühzeitigen Diabetesdiagnose mit einer frühzeitigen effektiven Therapie.

Interessenkonflikt Kein Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Artikel.

Donnerstag, 18. Dezember 2008

FDA: Neue Diabetesmedikamente dürfen Herzen nicht schaden

Washington – Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung des Typ-II-Diabetes mellitus erschwert. Künftig müssen die Hersteller nachweisen, dass ihre Medikamente das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht erhöhen. Derweil zeigt eine Studie der US-Veteranenbehörde, dass die Blutzuckersenkung allein die Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem Typ-II-Diabetes mellitus nicht verbessert.

Hintergrund der „Guidance for Industry" der FDA ist die anhaltende Diskussion um die kardiovaskuläre Sicherheit von oralen Antidiabetika. Rosiglitazon steht seit einer im letzten Jahr publizierten Meta-Analyse im Verdacht, das Herzinfarktrisiko zu erhöhen, obwohl das orale Antidiabetikum den Blutzucker senkt und langfristig den HbA_{1c}-Wert bessert.

Dann kam die ACCORD-Studie zu dem Ergebnis, dass eine aggressive Senkung des HbA_{1c}-Werts mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht, wobei kardiovaskuläre Ursachen eine Rolle gespielt haben könnten. Dies hat externe Gutachter Anfang Juli 2008 bewogen, der FDA zu empfehlen, die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Diabetesmedikamente gesondert prüfen zu lassen.

Einige hatten dies auch für bereits zugelassene Medikamente gefordert. Das ist den Herstellern nun aber erspart geblieben. Der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit muss nur für neue Wirkstoffe belegt werden. Ob dies zu Verzögerungen bei der Zulassung neuer Medikamente wie Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin, ein Hemmer der Dipeptidylpeptidase-4) oder neuen Varianten wie Byetta® LAR (einem nur einmal

Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie

DIABETES: RISKANTE THERAPIE KARDIALER RISIKOFAKTOREN

Vor zwei Jahren musste die ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) abgebrochen werden, weil die intensive Blutzuckersenkung die Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern erhöhte. Die Ergebnisse (NEJM 2008; 358: 2545–59) beschäftigen seither die Diabetologen, deren zentraler Grundsatz, wonach eine optimale Blutzuckersenkung späteren kardiovaskulären Ereignissen vorbeugt, nachhaltig erschüttert wurde. Weitergeführt wurden zwei Projekte der ACCORD-Studie. Sie untersuchten jeweils an Patienten mit guter Blutzuckerkontrolle im überkreuzenden Design den Wert einer intensiven Blutdruckkontrolle (n = 4 733) und einer optimierten Lipidsenkung (n = 5 518).

Für die Hypertonie-Studie wurde ein Zielwert von 120 mmHg oder weniger angestrebt, was auch gelang. Der mittlere systolische Blutdruck im Interventionsarm betrug 119 mmHg. In der Kontrollgruppe, wo ein Zielwert von 140 mmHg ausgegeben wurde, lag der systolische Blutdruck bei 133,5 mmHg (NEJM 2010; doi: 10.1056/NEJMoa 1001282). Enttäuschend waren die Ergebnisse, weil der primäre Endpunkt, ein Composite aus Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzkreislauftod, durch die intensive Blutdrucksenkung nicht signifikant reduziert wurde (Jahresrate von 1,87 Prozent unter der intensiven Blutdrucksenkung gegenüber 2,09 Prozent unter der Standardtherapie).

Das ergibt eine Hazard Ratio von 0,88 (95-Prozent-Konfidenzintervall 0,73–1,06), also eine tendenzielle Reduktion um zwölf Prozent. Tatsache ist, dass die Sterblichkeit der Patienten unter der intensiven Blutdrucktherapie tendenziell höher war als in der Vergleichsgruppe (Jahresrate 1,28 versus 1,19 Prozent; Hazard Ratio 1,07; 0,85–1,35). Vor allem aber traten signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen auf (3,3 versus 1,3 Prozent, $p < 0,001$).

Hinter den Erwartungen zurück blieb auch die Lipidstudie. Die Patienten waren auf eine Statinmonotherapie oder eine Kombination mit Fenofibrat randomisiert worden, welches ebenfalls eine Hypertriglyzeridämie beeinflusst. Auch die erhoffte positive Wirkung auf den HDL-Wert war erkennbar (NEJM 2010; doi:10.1056/ NEJMoa1001286). Doch auf die Endpunkte der Studie hat sich dies nicht ausgewirkt. Der primäre Endpunkt (der gleiche wie in der Blutdruck-Studie) wurde nur minimal gesenkt (2,2 versus 2,4 Prozent; Hazard Ratio 0,92; 0,79–1,08). Und auch in den sekundären Endpunkten gab es keine Unterschiede. Der primäre Endpunkt trat bei Frauen merkwürdigerweise häufiger auf. ***Rüdiger Meyer***

HbA1c: Präanalytik

Untersuchungsmaterial: Vollblut!!!

<u>Störfaktoren:</u>

- Hämoglobinopathien (↑↓) / Hämolytische Anämie (↓)
- Niereninsuffizienz (↑) / Dialyse (↓)
- Azetylsalizylsäure (↑)

HbA1c: Methoden und Referenzwerte

Tabelle **3.6-4** Referenzbereiche der Glykohämoglobine

Methode	Markenname	Mess-parameter	Standar-disierung	Referenzbereich (%)
Affinitäts-Chromatographie	GHb IMx II	GHb	NGSP	GHb 4,8–7,8
		HbA_{1c}*		HbA_{1c} 4,4–6,4*
Affinitäts-Chromatographie	Nycocard**	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,5–6,3
Affinitäts-Chromatographie	Micromat II**	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4–6
Agarose-Gel Electrophorese	DIATRAC	HbA_{1c}		HbA_{1c} 3,3–5,6
Immunturbidimetrie, polyklonaler Antikörper	TinaQuant HbA_{1c} II	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,8–6,0
			IFCC	HbA_{1c} 2,8–3,8
Immunturbidimetrie, monoklonaler Antikörper	DCA 2000**	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,3–5,7
Immunturbidimetrie, monoklonaler Antikörper	Unimate	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,5–5,7
			IFCC	HbA_{1c} 2,8–3,8
Immunturbidimetrie, polyklonaler Antikörper	HA_{1c} Dimension	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,8–6,0
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	DIAMAT	HbA_1	NGSP	HbA_1 5,1–7,3
		HbA_{1c}		HbA_{1c} 4,3–6,1
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	Variant II	HbA_{1c}	NGSP	HbA_{1c} 4,7–6,2
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	A_{1c} 2.2 Plus	HbA_1	NGSP	HbA_1 < 7,8
		HbA_{1c}		HbA_{1c} 4,2–6,0
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	HA8160	HbA_1	NGSP	HbA_{1c} 4,6–5,8
		HbA_{1c}		
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	L-9100	HbA_1		HbA_1 4,5–6,0
IFCC-Referenzmethode		HbA_{1c}		HbA_{1c} 3,4–4,7
		HbA_{1c}		HbA_{1c} 2,85–3,81
				3,33 ± 0,48% ($\bar{x}$ ± 2 s)
DCCT-Referenzmethode		HbA_{1c}		HbA_{1c} 5,05 ± 0,5

Angaben aus Packungsbeilagen oder Lit. /15–20/, * standardisiertes HbA_{1c}, GHb = Gesamt-Glykohämoglobin
** Point-of-Care-Systeme

Quiz: Blutzucker und HbA1c

Interpretation von Blutzucker (BZ) und HbA1c:

- BZ normal + HbA1c erhöht:
  Diätdisziplin nur vor Arztbesuch
  oder: instabile Lage mit schlechter Einstellung in den letzten Wochen
- BZ erhöht + HbA1c normal:
  Stress wegen Arztbesuch, ansonsten OK
- BZ normal, HbA1c normal:
  4-8 Wochen OK
- BZ + HbA1c erhöht:
  schlechte Einstellung
- Isolierte Messung von HbA1c:
  nicht spezifisch

Fructosamin

- Sammelbegriff für glykierte Serumproteine (z.B. Albumin, IgG)
- Blutzuckergedächnis: 2 - 3 Wochen
- Indikation:
  - Therapieüberwachung kurzfristig
  - Hämopathien

Warum Fruktosamin sich nicht durchgesetzt hat

- Analytisch unspezifisch
- Störung durch Dysproteinämien
  (akute Phase, nephrotisches Syndrome, Zirrhose)
- Störung durch Hyperbilirubinämie
- Abhängig von Körperlage und Stauung