

Diabetes mellitus – die Wohlstandsepidemie

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

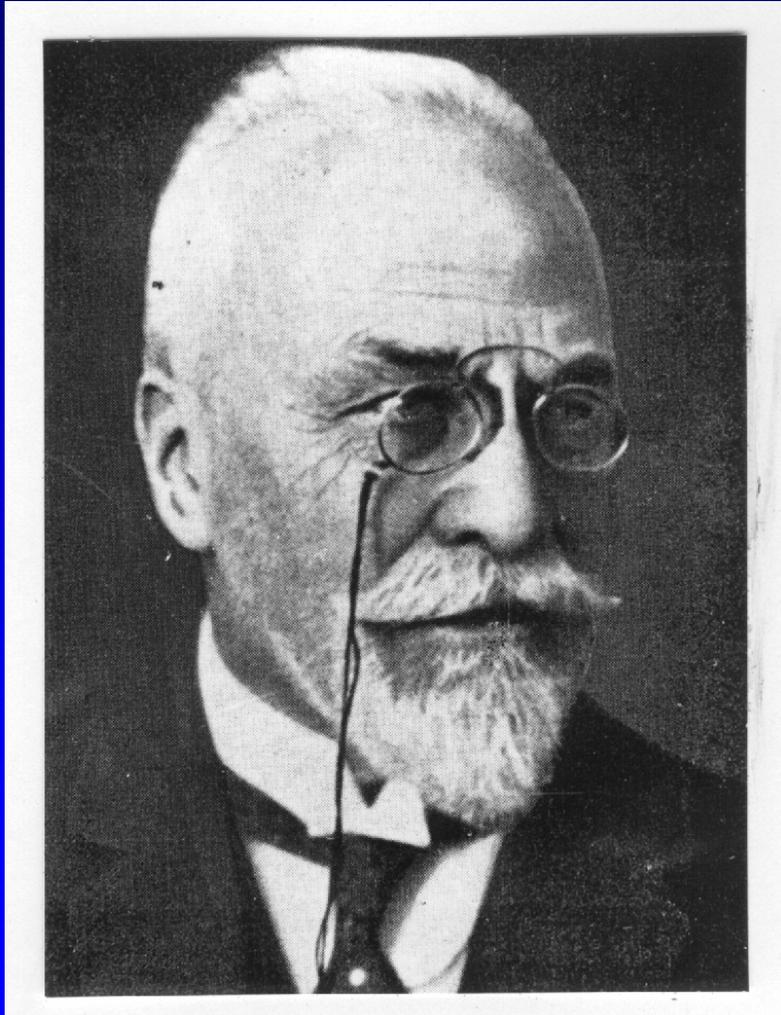
p.cullen@labor-muenster.de

Was ist Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus (lat.: Diabetes = Durchfluss,
mellitus = mit Honig versüsst)

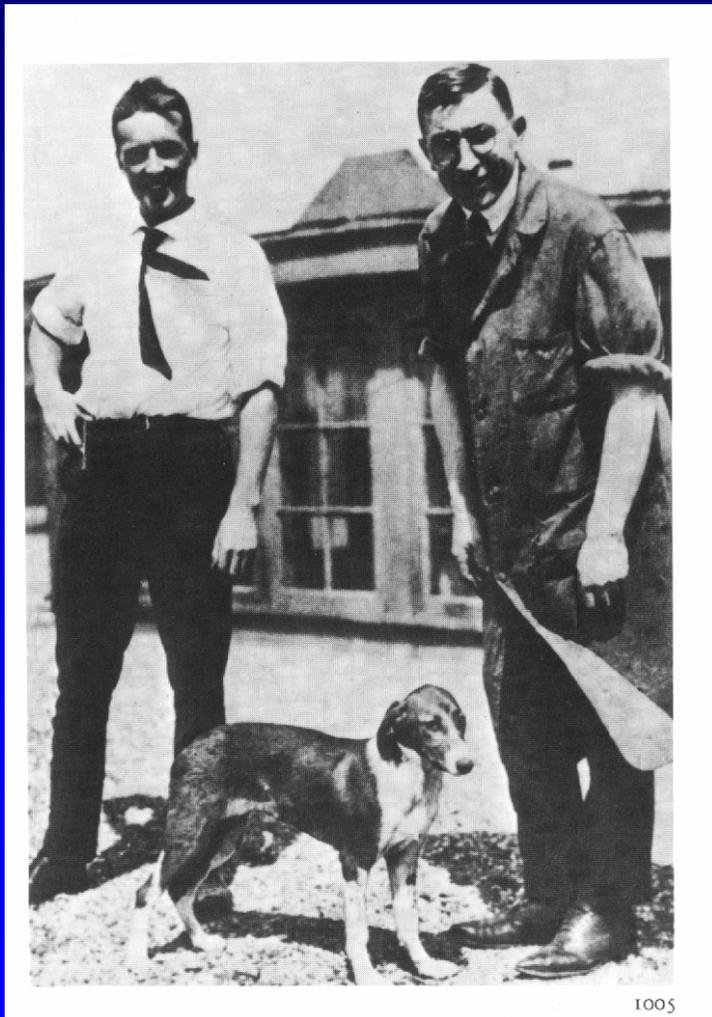
Verschiedene Erkrankungen, die eine
pathologische Erhöhung des Blutzuckers
als gemeinsames Merkmal aufweisen.

Geschichte des Diabetes mellitus



Oskar Minkowski
(1858-1931)
Machte 1879 in
Strasbourg die
Entdeckung, dass die
Entfernung des
Pankreas zu Diabetes
mellitus führt.

Geschichte des Diabetes mellitus



Frederick G. Banting (1891-1941, r.) und **Charles H. Best** (1899-1978)

isolierten zum ersten Mal
Insulin in Toronto im Jahr
1921.

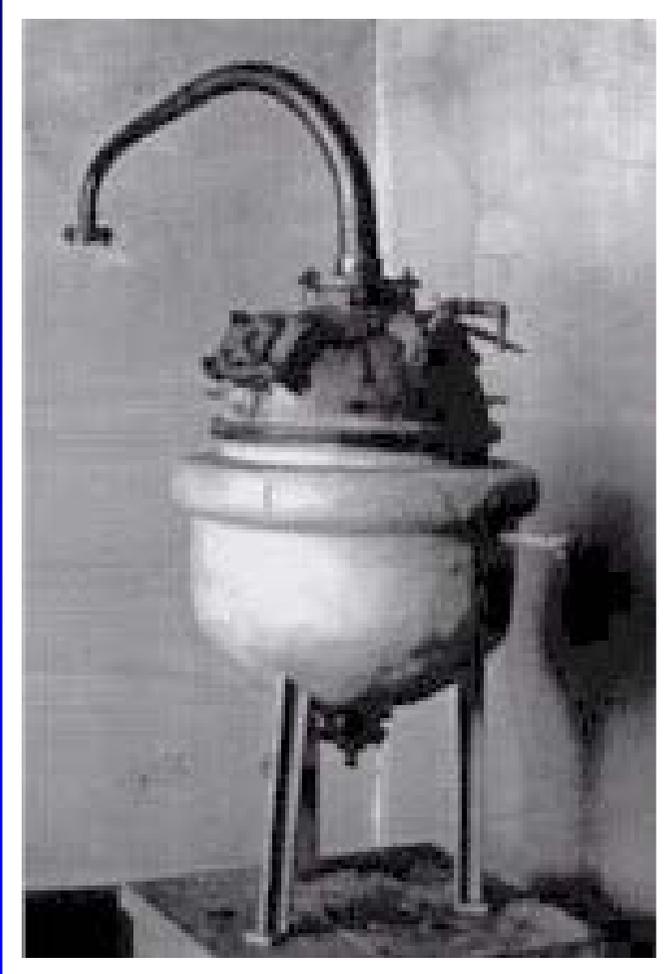
(Also rans:

Eugène Gley (1857-1930), Frankreich, 1894

Nicolae Paulescu (1869-1931), Rumänien, 1916

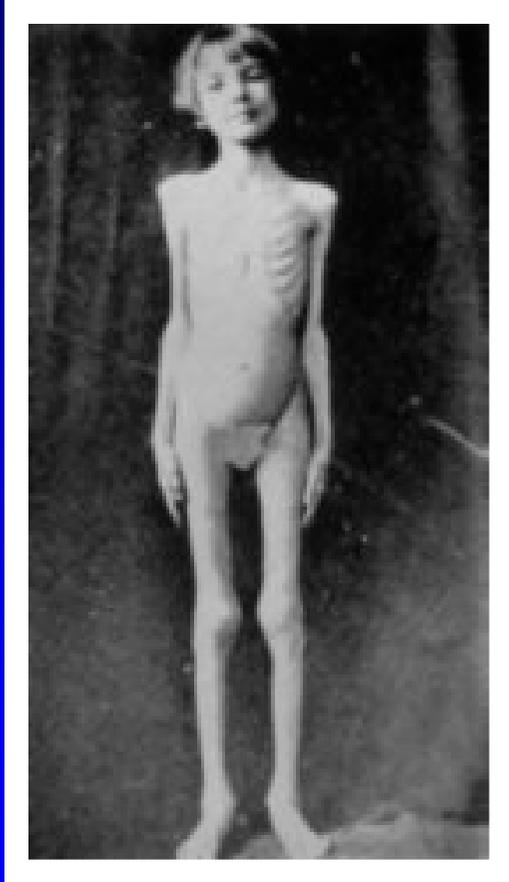
Georg Zülzer (1870-1949), 1908)

Geschichte des Diabetes mellitus

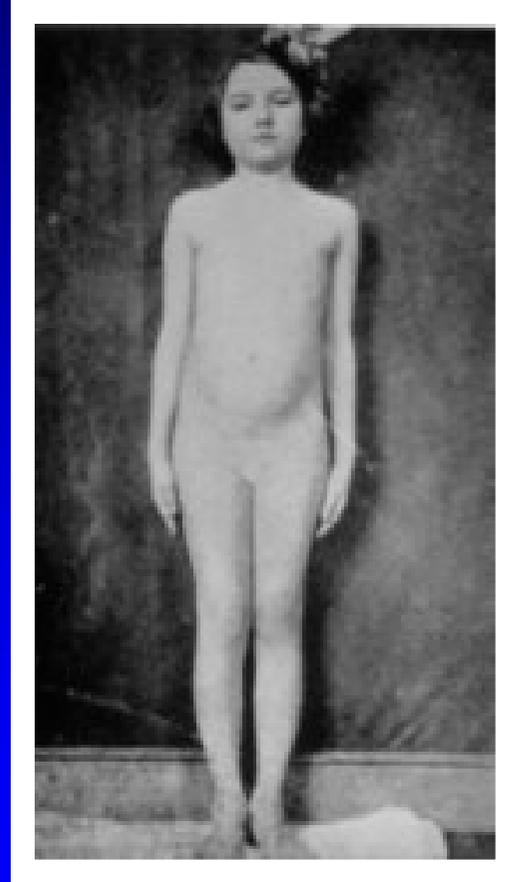


Die Apparatur, mit der Banting und Best Insulin isoliert haben.

Erste Behandlungserfolge 1922



Vor Insulingabe

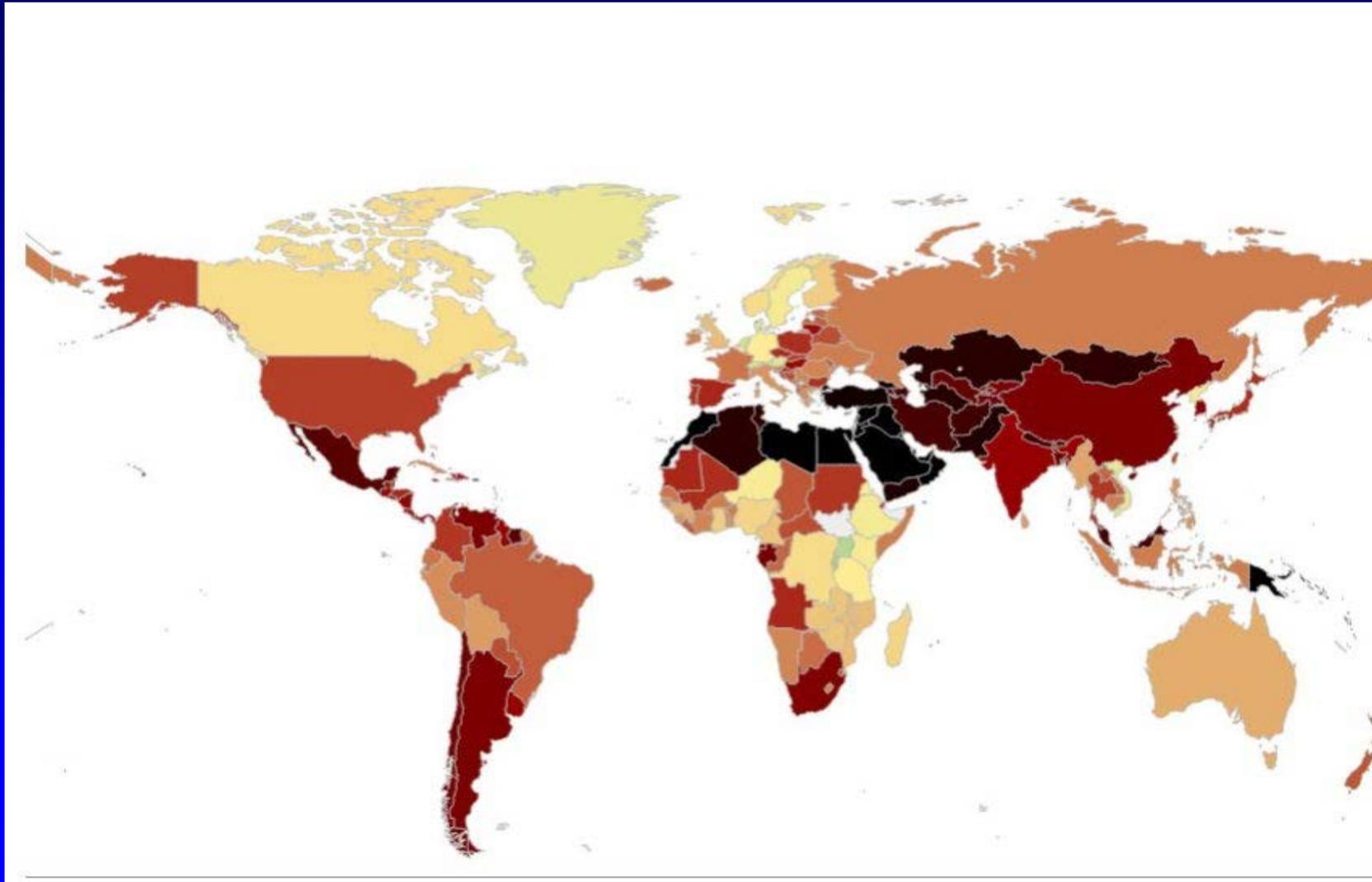


Nach 3-monatiger Insulingabe

Diabetes mellitus

- In Deutschland (nach Fettstoffwechselstörungen) die zweithäufigste, weltweit die häufigste Stoffwechselstörung
- Prävalenz:
 - Typ 1: 0,2% bis zum 16. Lebensjahr
(160.000 Fälle in Deutschland)
 - Typ 2: ca. 8%
(mind. **8 Mio. Fälle** in Deutschland)
stark altersabhängig

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* 387: 1513-1530, 2016

Diabetes Prävalenz weltweit

Top Ten Länder Diabetes-Betroffene 1980

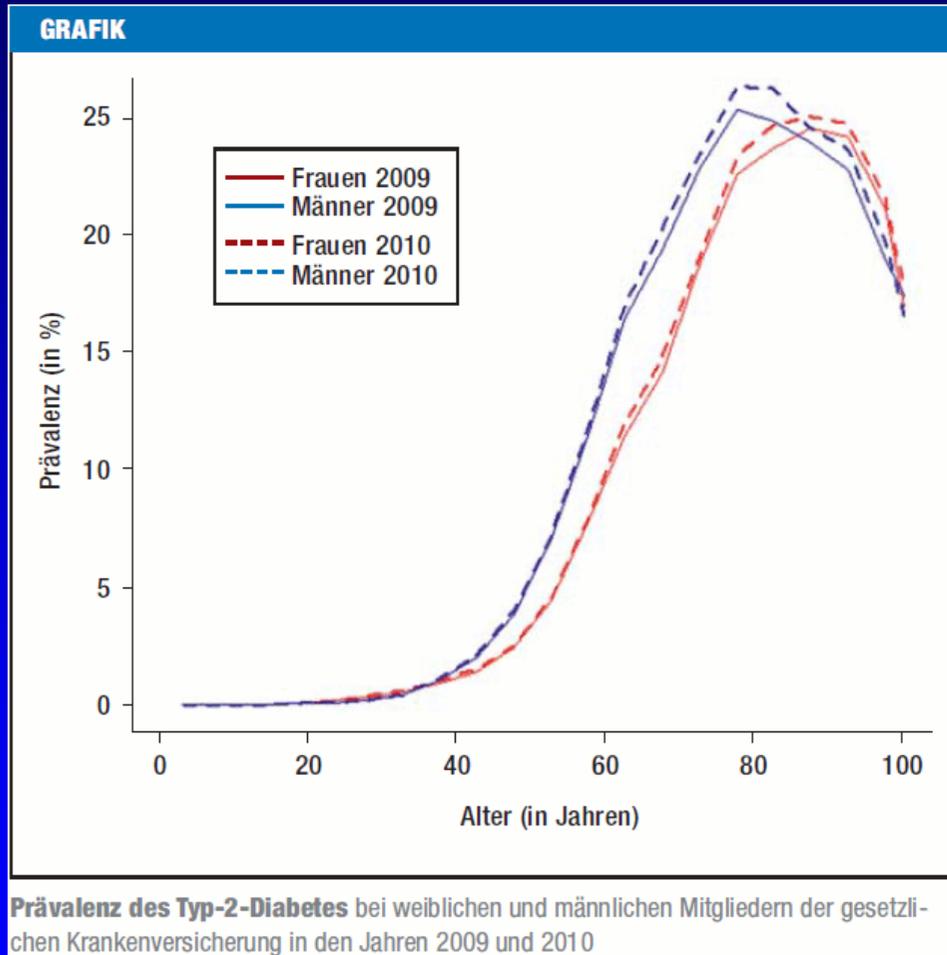
<i>Land</i>	<i>Millionen Betroffene</i>	<i>Anteil weltweit</i>
1. China	20,4	18,9 Prozent
2. Indien	11,9	11,0 Prozent
3. USA	8,1	7,5 Prozent
4. Russland	7,1	6,6 Prozent
5. Japan	4,7	4,4 Prozent
6. Deutschland	3,4	3,2 Prozent
7. Brasilien	2,7	2,5 Prozent
8. Ukraine	2,4	2,2 Prozent
9. Italien	2,4	2,2 Prozent
10. Großbritannien	2,3	2,1 Prozent

Weltweit derzeit 415 Mio.,
2040 642 Mio.

Top Ten Länder Diabetes-Betroffene 2014

<i>Land</i>	<i>Millionen Betroffene</i>	<i>Anteil weltweit</i>
1. China	102,9	24,4 Prozent
2. Indien	64,5	15,3 Prozent
3. USA	22,4	5,3 Prozent
4. Brasilien	11,7	2,8 Prozent
5. Indonesien	11,7	2,8 Prozent
6. Pakistan	11,0	2,6 Prozent
7. Japan	10,8	2,6 Prozent
8. Russland	10,7	2,5 Prozent
9. Ägypten	8,6	2,0 Prozent
10. Mexiko	8,6	2,0 Prozent

Diabetes Inzidenz in Deutschland nach Alter



Erkrankungsalter geht immer weiter zurück.

Screening für Diabetes mellitus

Etwa die Hälfte aller Fälle von Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland bleiben unentdeckt.¹

Alters- u. geschlechtsstandardisierte Sterblichkeit von Patienten in Deutschland mit Typ 2 Diabetes mellitus doppelt so hoch wie in der Gesamtbevölkerung.² Diabetes „kostet“ sechs bis zehn Lebensjahre.

1. Weltgesundheitsorganisation, Kerner W. Dt Ärztebl 1999; 95:3144
2. Röckl S et al. All-cause mortality in adults with and without diabetes: findings from the antional health monitoring in Germany. BMJ Open Diabet Res & Care 2017; 5: e0004519.

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

Hauptformen des Diabetes mellitus*

Typ 2 Diabetes ist eine heterogene Erkrankung

- Gruppe 1 (7%): Insulinmangel mit GADA-Antikörper (*Autoimmun*)
- Gruppe 2 (18%): Wie 1, nur ohne Antikörper (*Insulinmangel*) - Auge
- Gruppe 3 (15%): Hoher BMI mit Insulinresistenz (*Schwere insulinresistente DM*) - Niere
- Gruppe 4 (22%): Hoher BMI ohne Insulinresistenz (*Mild adipositas-assoziierte DM*)
- Gruppe 5 (39%): Ältere Menschen mit leichter Stoffwechselstörung (*Leichter altersbedingter DM*)

Ahlqvist E et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)

Seltene Formen des Diabetes mellitus*

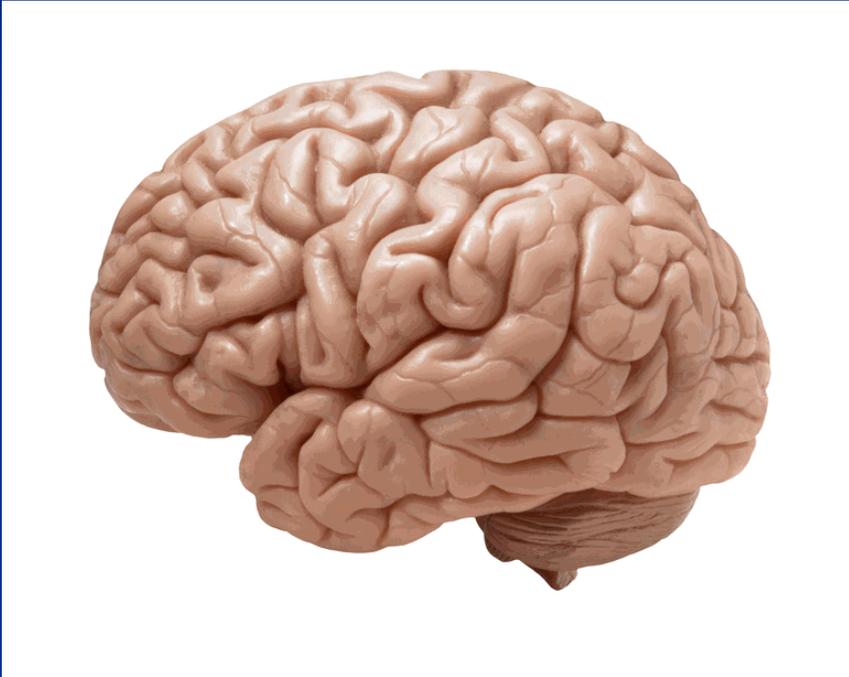
➤ Seltene Formen (Typ 3 Diabetes mellitus)

- 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

Glukose ist hauptsächlichlicher Energiespender für:



Gehirn



Rote Blutkörperchen

120.000 Generationen Jäger
und Sammler (99,5%)



500 Generationen Ackerbau
(0,5%)



10 Generationen industrielle
Revolution



1 Generation Computerzeitalter



Unser genetisches Alter: ca. **40.000** Jahre

Tägliche Wegstrecken neuzeitlicher Naturvölker

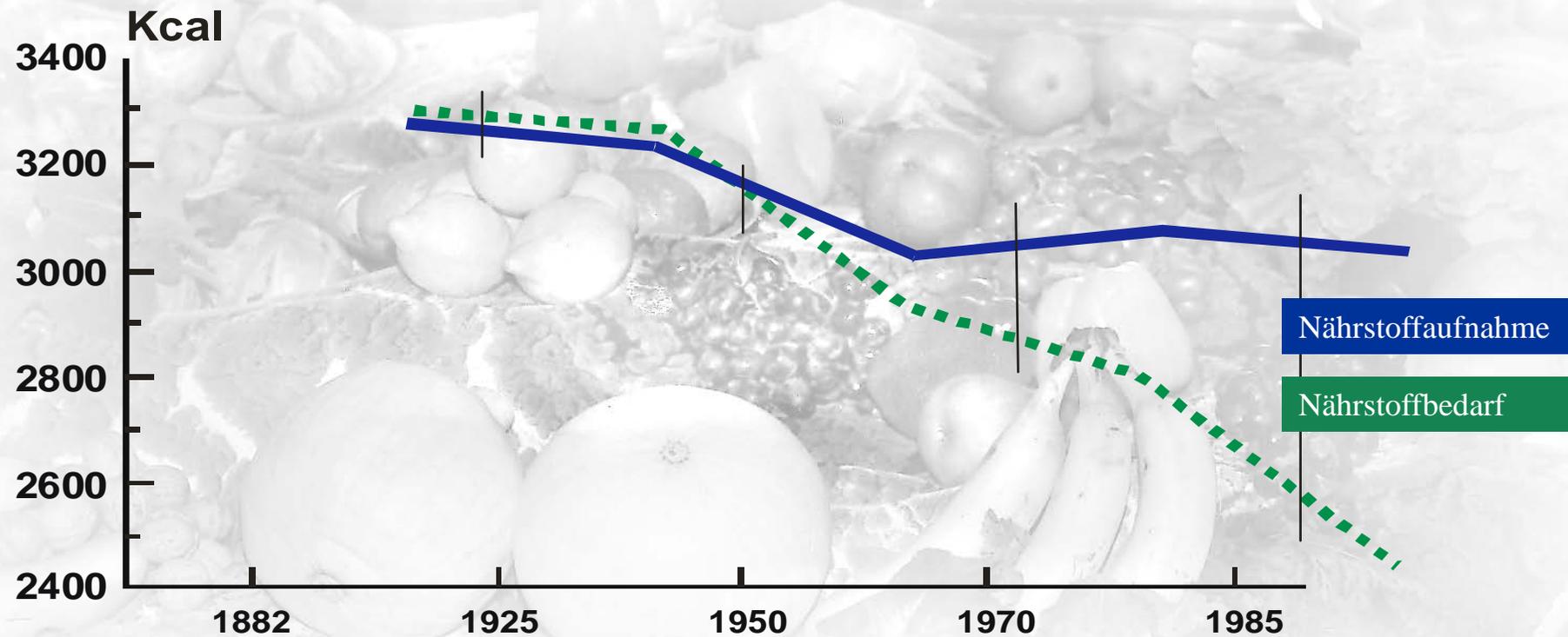
15-19 km (Männer)

ca. 9 km (Frauen)

Täglicher Wegstrecken „Westlicher Wohlständler“

300 bis 700 Meter

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





Klinik des Diabetes mellitus

Typ 1

Jung

Dünn

Stirbt ohne Insulin

Lipide, Blutdruck normal

Eher sporadisch

Tritt rasch auf

Stoffwechsel labil

Polyurie, Polydipsie

Typ 2

Erwachsen

Übergewichtig

Insulinspiegel erhöht

„Metabolisches Syndrom“

Eher familiär

Tritt schleichend auf

Stoffwechsel stabil

Polyurie, Polydipsie

Komplikationen des Diabetes mellitus

➤ Akute

- diabetische Ketoazidose (Typ 1)
- hypoglykämischer Schock (Typ 1)
- hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom (Typ 2)

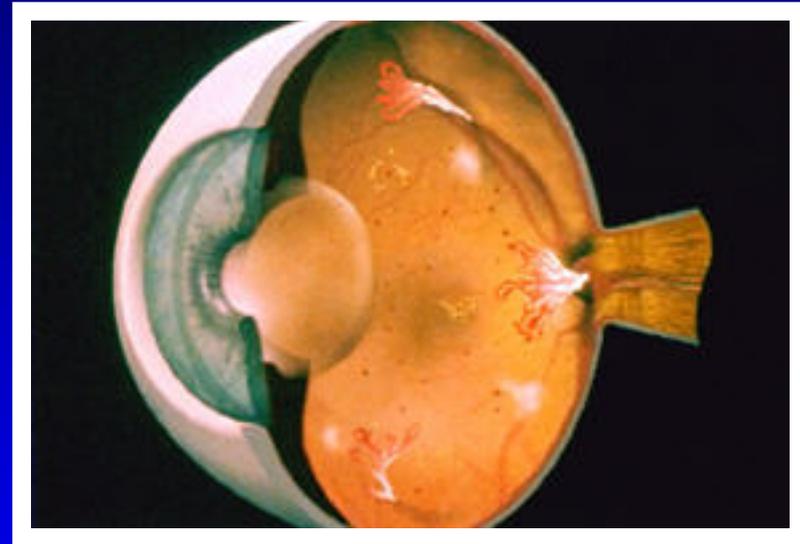
➤ Chronische

- diabetische Retinopathie (Mikroangiopathie)
- diabetische Nephropathie (Mikroangiopathie)
- Atherosklerose (Makroangiopathie)
- Neuropathie

Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus

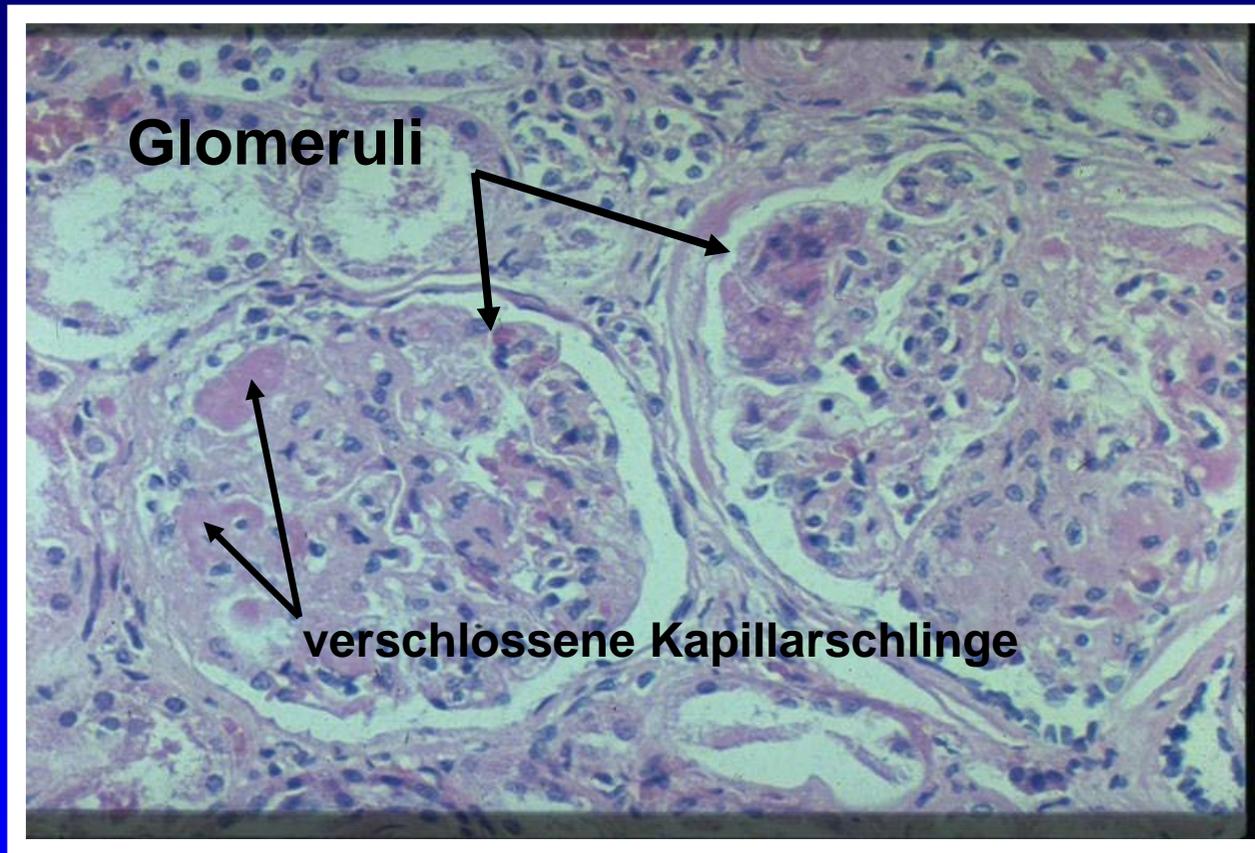
- Drei von vier zeigen **Bluthochdruck**
- Jeder achte zeigt **Augenhintergrundveränderungen** (häufigste Ursache für Erblindung in Deutschland)
- Jeder zehnte hat eine Entzündung der kleinen Nerven (**Polyneuropathie**)
- Jeder zehnte entwickelt eine **koronare Herzerkrankung** bis hin zum Herzinfarkt
- 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

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%**

Komplikationen des Diabetes mellitus: Nephropathie



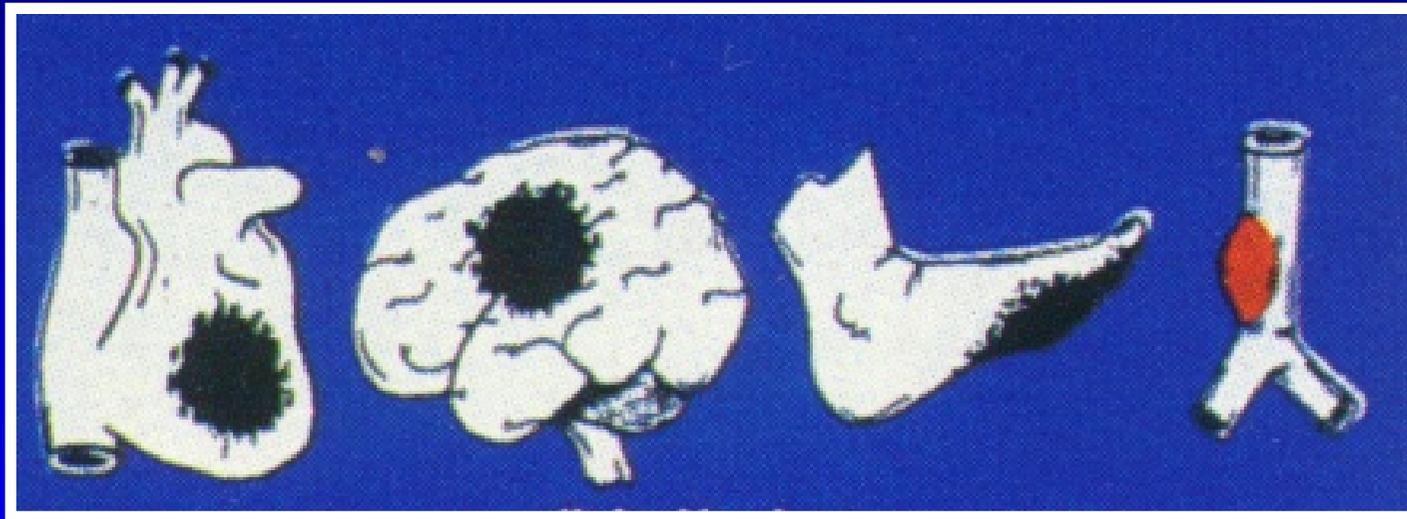
- Häufigste Ursache für Nierenversagen in Deutschland
- Befällt etwa 25% aller Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus

**Diabetische Glomerulosklerose
(Kimmelstiel-Wilson)**

Komplikationen des Diabetes mellitus: frühzeitige Atherosklerose

Schlaganfall

Aortenaneurysma



Myokardinfarkt

Arterielle
Verschlusskrankheit

Diabetische Makrovaskulopathie

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 **≥ 6,5% (48 mmol/mol)**

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.

Störfaktoren des oralen Glukosetoleranztests

Oral Glucose Tolerance Test



No food or drink 8 to 12 hours prior to test

Drink glucose

Blood is tested two hours later

High glucose level = potential diabetes

© ADAM, Inc.

Störfaktoren des oralen Glukosetoleranztests

- Längeres Fasten
- Medikamente (z.B. Kortikosteroide)

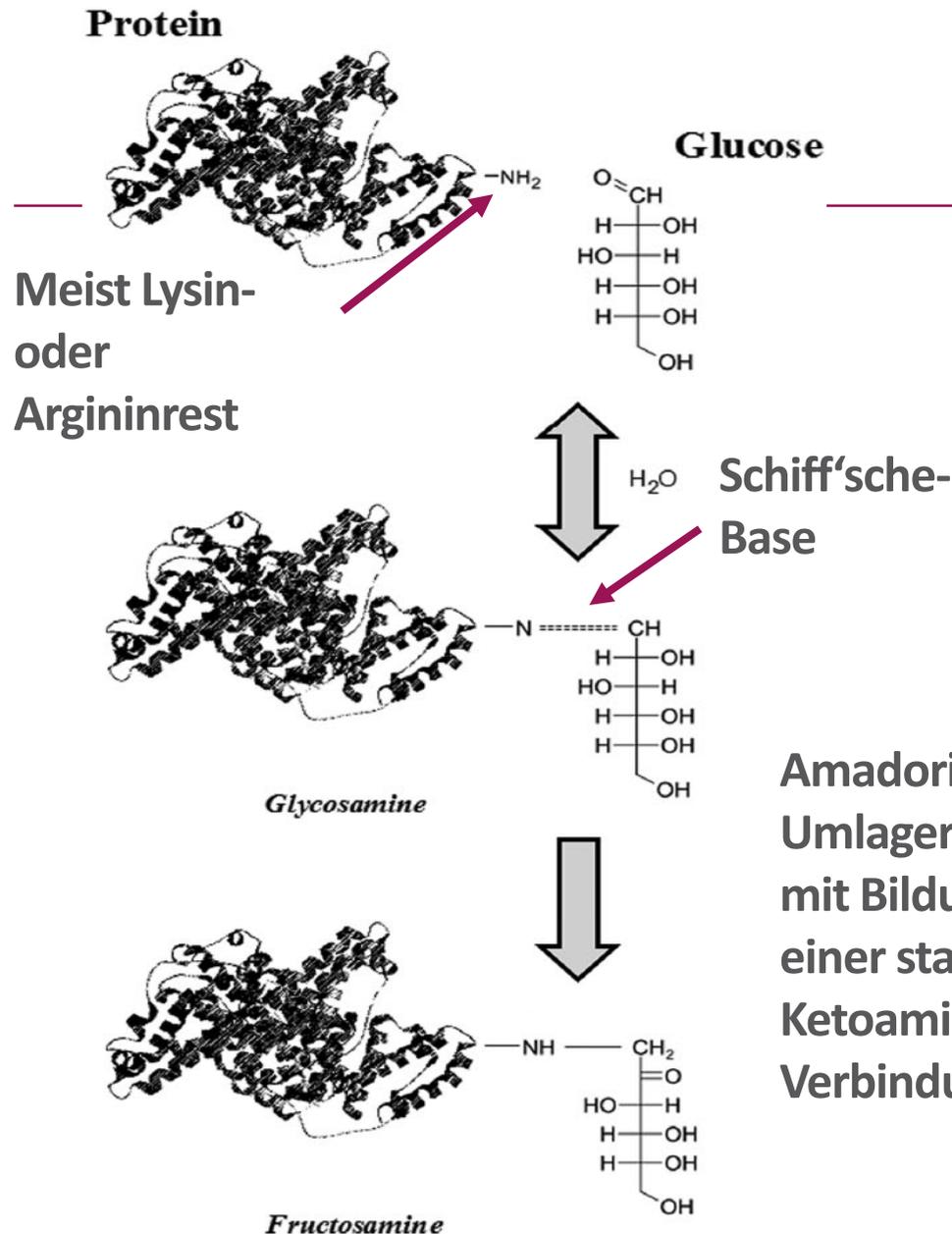
Definition einer gestörten Glukosetoleranz

	Nüchtern	2 Std. nach 75 g Glukose
Diabetes mellitus	$\geq 126 \text{ mg/dL}^*$	$\geq 200 \text{ mg/dL}$
Gestörte Glukose- toleranz	110-125 mg/dL	140-199 mg/dL
Normalbefund	$< 110 \text{ mg/dL}$	$< 140 \text{ mg/dL}$

*Alle Werte Plasmaglukose



Nicht-enzymatische Glykosylierung vom Eiweiß im Blut (Maillard-Reaktion)



Louis Camille Maillard
(1878 – 1936)

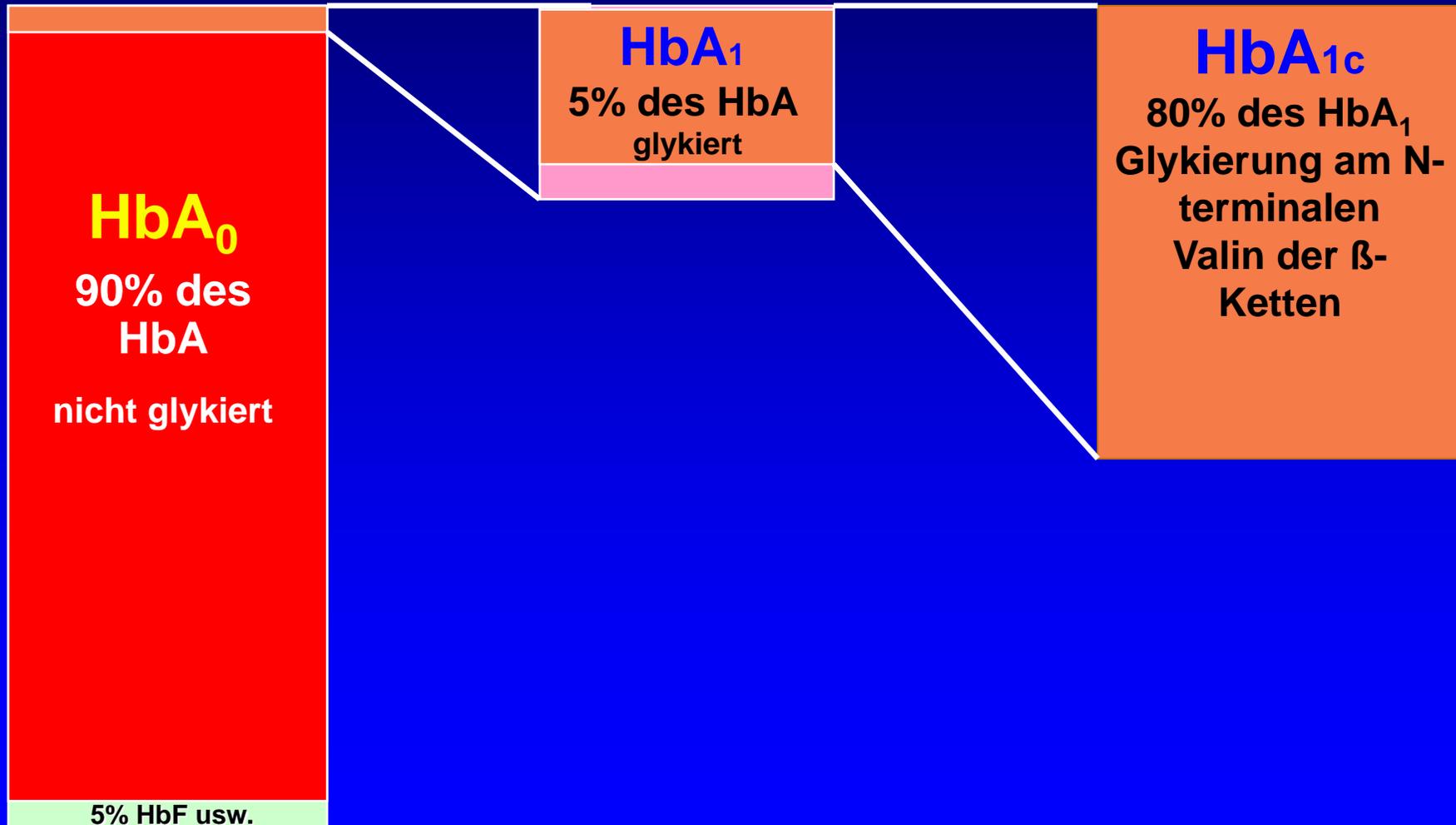
Mario Amadori (1886
– 1941)

Da nicht-enzymatisch hängt die gebildete Produktmenge allein von der Konzentration der Reaktanten und der Expositionsdauer ab

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**

Glykierte Hämoglobine



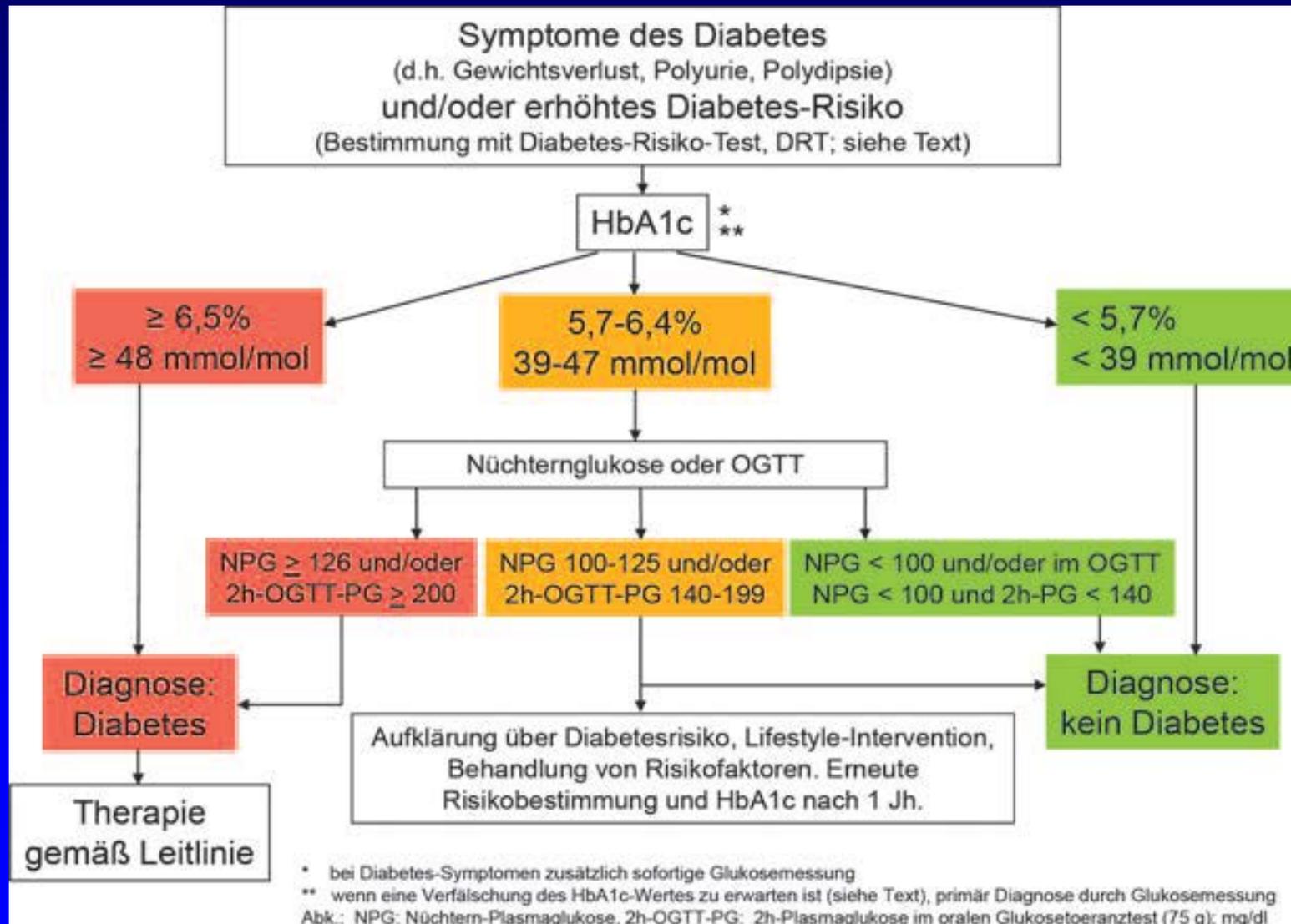
HbA1c: Präanalytik

Untersuchungsmaterial: Vollblut (natürlich)

Liegen diese Störungen vor, Glukose statt HbA1c zur Diabetes-Diagnose verwenden:

- Hämoglobinopathien (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD, Thallasämie). 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 (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

Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus anhand des HbA1C-Wertes*



*Quelle: Werner K,
Brückel J für die
Deutsche Diabetes
Gesellschaft.
Diabetologie
2010;5: S109-S112

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

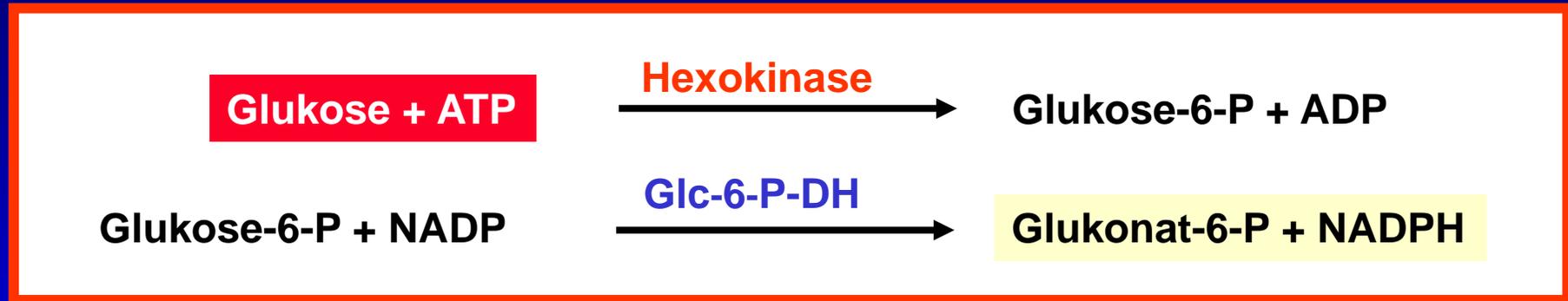
Glucose schnell messen!

- **Bei Raumtemperatur im Vollblut schnell verstoffwechselt (ca. 6 mg/Std.)**
- **Auch im Kühlschrank fällt Konzentration im Vollblut (ca. ein Fünftel über Nacht)**

Daher ...

- **Natrium-Fluorid / Fluorid-Citrat-Gemisch**
- **Möglichst schnell bestimmen**

Referenzmethode: Hexokinase



Vorteile...

- Spezifisch
- Großer Meßbereich

Nachteile...

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

Standardmethode: Glukoseoxidase



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**

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%

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.

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

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**

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%	

Neue Referenzbereiche für HbA1c

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

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

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

HbA_{1c} ► Verlaufskontrolle

Konventionelle Therapie...

- Alle 3 bis 6 Monate

Intensivtherapie...

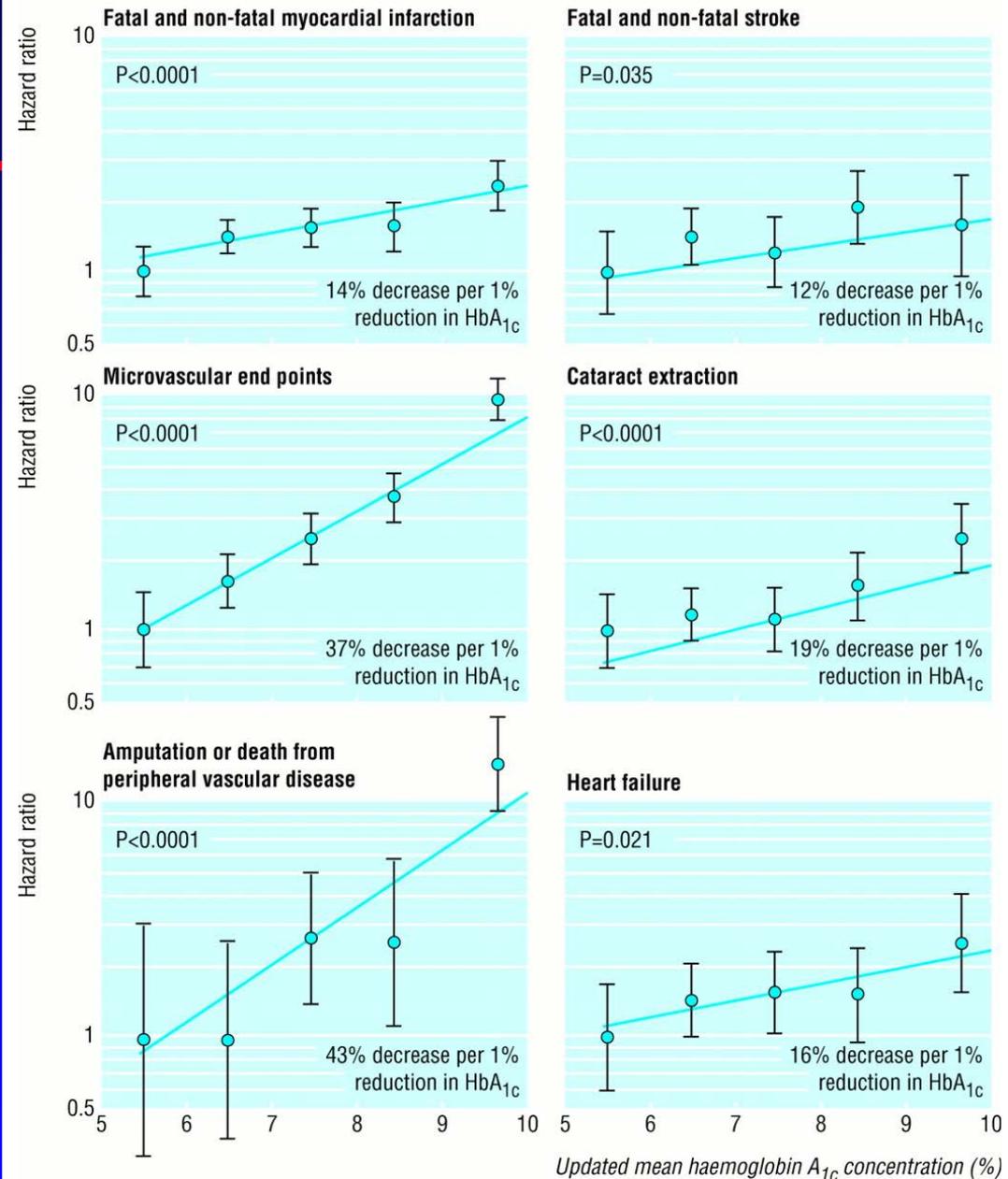
- Alle 1 bis 2 Monate

Senkung des HbA1C-Spiegels und Diabetes-Komplikationen

n=3642, ca. 10 J

Follow-up

Stratton et al. für die UKPDS Group
BMJ 2000;321:405-411



Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung bei der Prävention makrovaskulärer Komplikationen

ACCORD¹ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

n = 10.251, Alter 62 Jahre, Typ 2 DM seit 10 Jahren, Behandlung für 3,4 Jahre

ADVANCE² (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)

n = 11.140, Alter 66 Jahre, Typ 2 DM seit 8 Jahren, Behandlung für 5 Jahre

Veterans Affairs Diabetes Trial³

n = 1.791, Alter 60 Jahre, Typ 2 DM seit 12 Jahren, Behandlung für 5,6 Jahre

¹New Engl J Med 2008; 358:2545-59; ²New Engl J Med 2008; 358:2560-72; ³New Engl J Med 2009; 360:129-39

Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Mittlerer HbA1c-Wert (%)	6,4 vs. 7,5	6,4 vs. 7,0	6,9 vs. 8,4
Tod, alle Ursachen (%)	5,0 vs. 4,0*	8,9 vs. 9,6	11,4 vs. 10,2
Kardiovaskulärer Tod	2,6 vs. 1,8*	4,5 vs. 5,2	33,5 vs. 29,5 [†]
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (%)	3,6 vs. 4,6	2,7 vs. 2,8	-
Nicht-tödlicher Schlaganfall (%)	1,3 vs. 1,2	3,8 vs. 3,8	-
Schwere Hypoglykämie (%)	3,1 vs. 1,0*	0,7 vs. 0,4	22,8 vs. 5,8*
Gewichtszunahme (kg)	3,5 vs. 0,4	0,0 vs. -1,0*	9,0 vs. 4,5*
Raucher (%)	10 vs. 10	8 vs. 8	16 vs. 17

Rezidivierende hypoglykämische Episoden sind mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert.

* $p < 0,5$, † Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod, Herzversagen, chirurgische Intervention wegen vaskulärer Krankheit des Herzens, des Gehirns oder der peripheren Arterien, koronare Herzkrankheit, Amputation wegen Ischämie

Diabetes-Medikament vom Markt genommen

Noting some trial differences, Dluhy and McMahon* wrote that thiazolidinediones (TZDs) “were widely prescribed during the ACCORD trial (92 percent in the intensive-therapy group vs. 58 percent in the standard-therapy group, with rosiglitazone [Avandia] used almost exclusively), but were administered more sparingly in the ADVANCE trial (17 percent in the intensive-control group vs. 11 percent in the standard-control group).”

*Editorial Commentary NEJM

20.02.2010

Drucken | Senden | Feedback | Merken

Angeblich Hunderte Todesfälle

Diabetes-Medikament Avandia soll Herzinfarkt auslösen können



Getty Images

Diabetes-Medikament Avandia: Hunderte Todesfälle pro Quartal?

Schlimmer Verdacht gegen ein umstrittenes Präparat: Laut einem Bericht der "New York Times" ist das Diabetes-Medikament Avandia für Hunderte Todesfälle verantwortlich. Die US-Regierung plant angeblich, das Mittel vom Markt zu nehmen - und setzt auf Alternativen.

Spiegel Online

Diabetes-Medikament vom Markt genommen

Dapagliflozin

- Auf Liste der 100 essentiellen Medikamente der WHO.
- SGLT (*sodium glucose transport protein*) -2 Inhibitor. Inhibiert renale Rückresorption von Glukose
- Hauptsächlich für DM Typ 2, gelegentlich für DM Typ 1
- Hohes Risiko für diabetische Ketoazidose bei DM Typ 1



Wedel, Oktober 2021

Forxiga (Dapagliflozin) 5 mg darf nicht mehr zur Behandlung von Typ-1-Diabetes Mellitus angewendet werden

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie AstraZeneca über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Mit Wirkung zum 25.10.2021 ist Forxiga (Dapagliflozin) 5 mg nicht mehr für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) zugelassen und darf in dieser Population nicht mehr angewendet werden. Dies basiert auf der Entscheidung von AstraZeneca, die T1DM-Indikation für Dapagliflozin 5 mg zurückzuziehen.
- Diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine bekannte Nebenwirkung von Dapagliflozin. In T1DM-Studien mit Dapagliflozin wurde DKA mit einer Frequenz von „häufig“ berichtet (bei mindestens 1 pro 100 Patienten).
- Die zusätzlichen Maßnahmen, die Ärzten, medizinischem Fachpersonal und Patienten zur Minimierung dieses DKA-Risikos bei einer T1DM-Behandlung mit Dapagliflozin zur Verfügung gestellt wurden, werden nicht mehr verfügbar sein.
- Das Absetzen von Dapagliflozin bei Patienten mit T1DM muss von oder in Absprache mit einem auf die Diabetes-Behandlung spezialisierten Arzt erfolgen und muss geschehen, sobald dies klinisch praktikabel ist.
- Nach Beendigung der Behandlung mit Dapagliflozin wird eine häufige Blutzuckermessung empfohlen und die Insulindosis sollte vorsichtig erhöht werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren.

Zweifel an der Normalisierung des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes mellitus

MEDIZINREPORT

DIABETES MELLITUS TYP II

Ist Hyperglykämie oder Hypoglykämie risikoreicher?

Immer mehr Studien zeigen, dass die aggressive Senkung der Blutglucose mindestens ebenso problematisch ist wie die Hyperglykämie. Einblick in die Diskussionen auf der Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Leipzig.

Foto: Archiv

Gefahren der Hypoglykämie

Definition: Glukose < 40 mg/dL (2,2 mmol/L)¹

- **Kurzeitige 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;301:1565-729

Gefahren, die mit schwerer Hypoglykämie* in der ADVANCE-Studie assoziiert waren

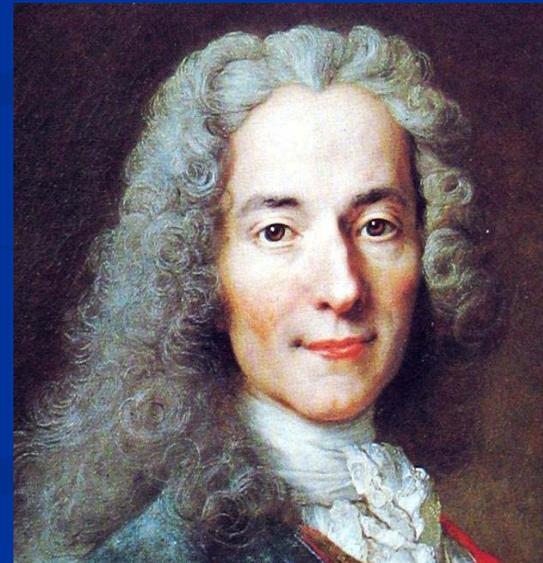
231 Patienten mit schweren Hypoglykämien vs. 10.909 Patienten ohne schwere Hypoglykämie

	Hazard Ratio (95% KI)**
Hauterkrankungen	4,8 (2,0-11,4)
Kardiovaskulärer Tod	3,8 (2,4-6,1)
Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall	3,5 (2,4-5,2)
Tod jeglicher Ursache	3,3 (2,3-4,7)
Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen	2,8 (1,6-4,8)
Respiratorische Ereignisse	2,5 (1,4-4,2)
Störungen des Verdauungssystems	2,2 (1,3-3,7)
Auftreten/Verschlechterung einer Nephro- und/oder Retinopathie	2,2 (1,4-3,5)

*Plasma-Blutzuckerspiegel von unter 50 mg/dL mit typischen Symptomen wie z.B. Notwendigkeit einer Fremdhilfe. **Justiert für Alter, Geschlecht, sonstige Behandlung, Dauer des Diabetes, mikro- od. makrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte, Rauchen, anti-diabetische Medikamente, blutdrucksenkende Medikamente, HbA1c, BMI, Kreatinin, Urin-Albumin, systolischer Blutdruck. Zoungas et al. New Engl J Med 2010; 363:1410-1418.

„Ärzte schütten Medikamente, von denen sie wenig wissen, zur Heilung von Krankheiten, von denen sie weniger wissen, in Menschen, von denen sie nichts wissen.“

Voltaire *1694 - †1778



Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch kalorische Restriktion

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-011-2204-7

ARTICLE

Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol

E. L. Lim · K. G. Hollingsworth · B. S. Aribisala ·
M. J. Chen · J. C. Mathers · R. Taylor

Received: 22 March 2011 / Accepted: 5 May 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

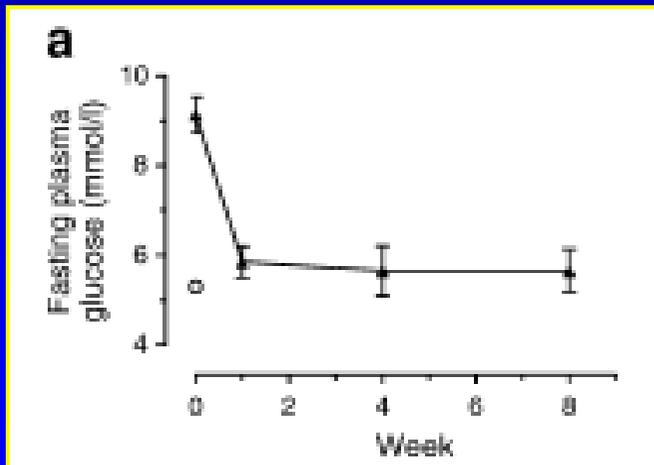
Human Nutrition Research Centre, Newcastle upon Tyne, UK

- 9 Männer, 2 Frauen mit Typ 2 DM seit weniger als 4 Jahre, Alter 50 ± 3 Jahre; BMI 34 ± 1 kg/m²
- Astronautenkost (Optifast) mit 46% Kohlenhydrat, 33% Eiweiß, 20% Fett + Vitamine + Mineralien + Spurenelemente + Gemüse für 8 Wochen
- 600 kcal/Tag
- Keine weitere Diabetes-Therapie

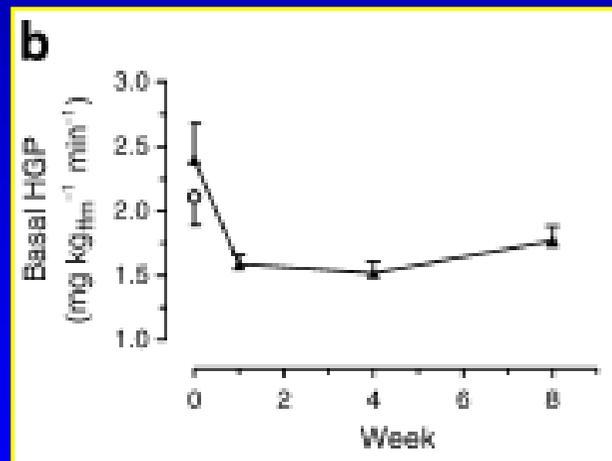
Erfolgreiche Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus durch kalorische Restriktion

Gewichtsreduktion nach 8 Wochen: 15 ± 1 kg (15% des Körpergewichts), davon 4 kg in der ersten Woche.

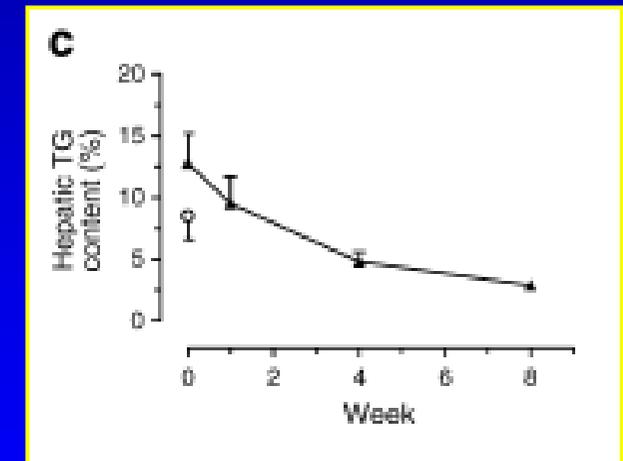
Normalisierung des Blutzuckers bereits nach einer Woche



Normalisierung der Glukoseproduktion der Leber nach einer Woche



Normalisierung der Leberfett Speicher



Hypothese: 1. Kalorische Restriktion \rightarrow 2. Verminderung der Leberfett Speicher \rightarrow 3. Verminderung der Synthese von triglyzeridhaltigen Lipoproteinen \rightarrow 3. Verminderung der Fettspeicher in der Bauchspeicheldrüse \rightarrow 4. Verminderung der Inhibierung der Betazellfunktion durch Überangebot an freien Fettsäuren \rightarrow 5. Verbesserung der Insulinsekretion u. Normalisierung des Blutzuckers

Patienten statt Zucker behandeln

Zu einem guten Diabetesmanagement gehört die Kontrolle aller Risikofaktoren. Die Hyperglykämie steht dabei nicht im Vordergrund. Unter der Therapie mit Liraglutid entwickelte sich das gesamte Risikoprofil, einschließlich der kardiovaskulären Prognose der Patienten positiv.

Für einen Paradigmenwechsel in der Therapie des Typ-2-Diabetes ist es höchste Zeit, forderte Prof. Dr. Stephan Jacob, Villingen-Schwenningen, auf dem Grünwalder Gespräch. Die wichtigsten Botschaften in Kürze: Man muss den Patienten behandeln und weniger seinen Zucker. Und man muss das kardiovaskuläre Risiko senken und weniger den HbA_{1c}-Wert.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 115 | Heft 22 | 1. Juni 2018

Ketogene Ernährung („low-carb“) möglicherweise vorteilhafter.

Quelle: Lenzen-Schulte M. „Dein Freund, der Ketonkörper“. *Deutsches Ärzteblatt* 2018; Heft 41, A1810-1815

[Curr Nutr Rep](#). Author manuscript; available in PMC 2015 Dec 1.

Published in final edited form as:

[Curr Nutr Rep](#). 2014 Dec; 3(4): 387–391.

doi: [10.1007/s13668-014-0099-x](https://doi.org/10.1007/s13668-014-0099-x)

PMCID: PMC4339027

NIHMSID: NIHMS631709

PMID: [25729633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25729633/)

The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes

[Xavier Pi-Sunyer](#), MD, MPH[✉]

▶ [Author information](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

The publisher's final edited version of this article is available at [Curr Nutr Rep](#).
See other articles in PMC that [cite](#) the published article.

Abstract

[Go to:](#) ▶

The LookAhead trial was a randomized controlled trial comparing an Intensive Lifestyle Intervention (ILI) to a Diabetes Support and Education (DSE) in overweight and obese type 2 diabetes patients to track the development of cardiovascular disease over time. The trial intervention was stopped for futility after a median follow-up of 9.6 years. While there was a differential effect on weight loss and fitness between the two groups, there was no effect on cardiovascular outcomes. Cardiovascular events were less than half the projected rate per year in the DSE group: thus there was a very low over-all rate of events in both groups. There were many other health benefits of ILI, including improved biomarkers of glucose and lipid control, less sleep apnea, lower liver fat, less depression, improved insulin sensitivity, less urinary incontinence, less kidney disease, reduced need of diabetes medications, maintenance of physical mobility, improved quality of life and lower costs.

- **LifeStyle vs. Usual Care bei ca. fünf Tausend übergewichtigen Typ 2 DM Patienten zwischen 2001 und 2011 (mittlerer BMI 36 kg/m²)**
- **Surrogatmarker wie Glukose und Fette verbesserten sich**
- **Bessere Lebensqualität aber kein Unterschied bei den kardiovaskulären Endpunkten**

ABER

- **Weniger als halb so viele kardiovaskuläre Ereignisse in der Kontrollgruppe als erwartet**
- **Kaum Unterschied in der Gewichtsreduktion zwischen beiden Gruppen**

National Versorgungs-

leitlinie Diabetes 2021

Die Patientin/den Patienten

vermehrt in therapeutische

Entscheidungen einbinden

(„shared decision-making“)

