



NEWSLETTER

INHALT – THEMENHEFT DIABETES

- Seite 2/3** ■ HbA1c: Goldstandard der Diagnostik?
- Seite 4/5** ■ Monitoring der Therapie: Weit mehr als HbA1c und Blutzucker!
- Seite 6/7** ■ MODY: mehr Gene - andere Konsequenzen
■ Diabetes mellitus und Schwangerschaft
- Seite 8/9** ■ Typ-1-Diabetes: Vorhersage bei Risikopersonen
- Seite 10/11** ■ LADA: Autoimmuner Diabetes des älteren Menschen
■ Adipokine, Proinsulin & Co
- Seite 12/13** ■ Beyond Insulin: endokrine & andere Diabetesursachen
- Seite 14/15** ■ Der diabetische Fuß – Auch ein Fall für den Infektiologen
- Seite 16/17** ■ Diabetes und Schilddrüse: ein Netzwerk von Beziehungen
■ „Diabetes bärtiger Frauen“, Insulinresistenz, nicht alkoholische Fettleber und kardiovaskuläres Risiko
- Seite 18/19** ■ Diagnostisches Vorgehen bei Diabetes-Verdacht
■ Was Diabetes mellitus mit dem Darm zu tun hat
- Seite 20** ■ SGLT-2-Inhibitor: Ein orales Antidiabetikum kurz vorgestellt

EDITORIAL

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

eigentlich wollten wir diesen Newsletter - den zweiten zu einem thematischen Schwerpunkt - bereits vor 2 Monaten publizieren. Doch plötzlich gab es außer Corona kein weiteres medizinisches Thema mehr. In vielen Praxen war der Betrieb nur eingeschränkt möglich; einige Praxen mussten vorübergehend sogar ganz schließen, wenn Ärzte oder Praxismitarbeiter sich infiziert hatten. Krankenhäuser konzentrierten sich auf die Notfallversorgung von COVID19-Patienten.

Mittlerweile erwachen wir aus der Periode des Lockdowns und kehren langsam wieder zur Normalität zurück. Zu dieser Normalität zählt auch, dass in Deutschland mehr als 7 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus leben. Vor allem diese Patienten sind es, die den Praxisalltag mitbestimmen. Vermutlich sind etwa 10 % aller Arztkontakte durch den Diabetes und seine Folgeerkrankungen verursacht, berücksichtigt man das durchschnittliche Alter bei der Diagnose eines Typ 2-Diabetes (~ 62 Jahre), dürften fast 20 % der Patienten, die regelmäßig ihren Hausarzt aufsuchen, an einem Diabetes leiden.

Abgesehen von den akuten Komplikationen der Hyper- oder Hypoglykämie führt ein nicht erkannter oder unzureichend behandelter Diabetes zu chronischen Folgeerkrankungen der Augen, der Nieren,

der peripheren Nerven und des kardiovaskulären Systems mit hoher Morbidität und Mortalität. Die Labormedizin ermöglicht nicht nur die korrekte und frühzeitige Diagnose, sie unterstützt Sie vor allem beim Monitoring der Therapie und bei der Prävention chronischer Komplikationen. Hier ist, neben dem Blutzucker, das glykierte Hämoglobin – HbA1c – der wichtigste Biomarker, dessen Nutzen und Grenzen wir in diesem Newsletter ausführlich erläutern.

Weiterhin lenken wir Ihr Augenmerk auf eine Reihe immer wiederkehrender diagnostischer Probleme im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus, für die wir im Labor Lösungen bereithalten.



Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Andreas Lämmel
CMO / Ärztlicher Direktor
Labor Lademannbogen MVZ GmbH

HbA1c: Goldstandard der Diagnostik? Oder: die Dunkle Seite - Einschränkungen und Grenzen.

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

HbA1c entsteht durch die nichtenzymatische Verknüpfung eines Glukoserestes mit der N-terminalen Aminosäure Valin der β -Kette des Hämoglobins. Der Anteil des HbA1c am Gesamthämoglobin ist proportional zur mittleren Blutglukose in einem Zeitraum von ca. 120 Tagen, der der Überlebenszeit der Erythrozyten in der Zirkulation entspricht.

Spätestens seit der bahnbrechenden Studie über den Effekt der intensivierten Diabetestherapie auf die Entwicklung von Spätkomplikationen bei Insulin-abhängigem Diabetes mellitus im Rahmen des *Diabetes Control and Complications Trials* aus dem Jahre 1993 (1) ist HbA1c der wichtigste für das Therapiemonitoring des Diabetes eingesetzte Biomarker. Seit nunmehr 10 Jahren ist HbA1c auch Bestandteil der Empfehlungen zur initialen Diagnostik eines Diabetes mellitus. Die Vorteile gegenüber der Blutglukose liegen gerade für ambulante Patienten auf der Hand:

- Der Patient muss morgens nicht nüchtern erscheinen (Compliance!), die Blutentnahme ist zu jeder Tageszeit möglich.
- Der präanalytische Aufwand ist gering, eine Verwendung von Röhrchen mit Glykolysehemmern oder die Stabilisierung der Probe nicht erforderlich. Die Bestimmung erfolgt aus einem oft ohnehin für die Messung des Blutbildes entnommenen EDTA-Röhrchen.
- Im Vergleich zum oGTT entfallen die Patientenvorbereitung und die Verabreichung der Glukoselösung, eine Blutentnahme ist nur einmal notwendig, der Zeitaufwand für das Praxispersonal und den Patienten verringert sich deutlich (oGTT insgesamt ca. 2,5 h!).

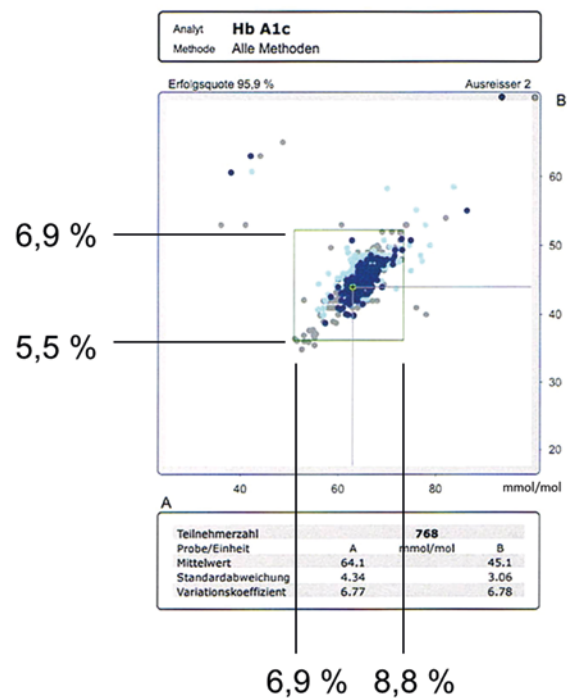
HbA1c hat aber auch eine dunkle Seite, die den Nutzen des Biomarkers sowohl für die Diagnostik als auch für das Therapiemonitoring ggf. einschränkt. Einige Einschränkungen sind mit der im Labor eingesetzten Bestimmungsmethode verbunden, andere resultieren aus Störungen physiologischer Prozesse, die zur Bildung und zum Abbau des roten Blutfarbstoffes und der Erythrozyten beitragen.

PRÄZISION DER METHODE, BIAS UND LOT-TO-LOT VARIATION

Was tun, wenn das Therapieziel nicht erreicht wird oder HbA1c unerwartet sogar ansteigt? Inadäquate Therapie, fehlende Compliance oder Schwankungen der Messwerte

im Labor - was ist die wahrscheinlichste Erklärung? Jede Intensivierung der Therapie erhöht auch das Hypoglykämierisiko, also sollten ein statistischer Messfehler oder ein Bias der Methode als Ursache hinreichend unwahrscheinlich sein.

Der Variationskoeffizient (VK) ist das Maß für die Präzision einer Messmethode. Die derzeit in den Sonic-Laboren verwendete Methode (Tina-quant®-HbA1c) zeigt einen durchschnittlichen VK von ca. 1 %. Das bedeutet: Misst man eine Probe mit einem „wahren“ HbA1c von 6,5 % 1.000mal, befinden sich 682 Messwerte im Bereich von 6,44-6,56 %, weitere 272 im Bereich 6,37-6,63 %. Statistisch liegen nur 2 Messwerte außerhalb eines Bereichs von 6,3 bis 6,7 %. Das ist einerseits ein recht gutes Ergebnis, andererseits leider auch nicht zu verhindern!



Um den methodischen Bias zu reduzieren, wird die Standardisierung der HbA1c-Messverfahren seit vielen Jahren durch die IFCC erfolgreich vorangetrieben. Dennoch klaffen Testergebnisse, die mit verschiedenen Methoden ermittelt werden, u.U. so weit auseinander, dass ein Einfluss auf therapeutische Entscheidungen möglich ist (siehe Abbildung). Der Vergleich „mitgebrachter“ Werte mit aktuell gemessenen kann also manchmal hinken, es gilt der alte Ratschlag: Bleiben Sie bei Ihrem Labor!

Last but not least gewährleisten wir über Qualitätssicherungsmaßnahmen, dass auch in 3 oder 6 Monaten ein ver-

änderter HbA1c in erster Linie auf therapeutische Effekte zurückgeführt werden kann und nicht auf die veränderte Wertelage einer neuen Reagenziencharge.

HÄMOGLOBINOPATHIEN

Weltweit tragen ca. 7 % aller Menschen mindestens eine der mehr als 1.500 Hb-Varianten mit veränderter Aminosäuresequenz, die häufigsten sind HbS (Sichelzellen-Hb), HbC, HbD und HbE. Ob eine bestimmte glykierte Hb-Variante mit einem Testverfahren erkannt wird oder nicht, hängt von der Art der Mutation und dem Testprinzip ab. Der von uns eingesetzte Test beruht auf der Bindung eines Antikörpers an die glykierten 4 N-terminalen Aminosäuren der Hb β -Kette. Nur 17 seltene Hämoglobinvarianten beruhen auf Veränderungen dieser 4 Aminosäuren, so dass theoretisch bei allen anderen ein Nachweis von HbA1c möglich ist.

Folgende Empfehlungen sollten beachtet werden, um auch bei Diabetikern mit Hämoglobinopathien nützliche klinische Informationen aus dem HbA1c-Wert zu ziehen:

- Bei schwerer Anämie auf der Basis einer (meist homozygoten) Hämoglobinopathie (ggf. in Kombination mit einer Thalassämie) ist die Bestimmung des HbA1c weder für das Screening auf Diabetes noch als Therapiemonitoring sinnvoll.
- Für heterozygote Merkmalsträger (typisch: Hb geringfügig erniedrigt ohne Eisenmangel, Erythrozytenzahl erhöht, MCV vermindert, anamnestisch häufig Migrationshintergrund aus Malariaegebieten) kann HbA1c durchaus im Diabetesmanagement eingesetzt werden. Gelegentlich ist die Erythrozytenüberlebenszeit bei heterozygoten Merkmalsträgern geringfügig vermindert, so dass niedrigere HbA1c-Werte im Vergleich zur Normalpopulation gemessen werden (z.B. ca. - 0,3 % bei heterozygoten Trägern von HbS). Das muss beim Screening (geringere Sensitivität!) als auch bei der Festlegung von Therapiezielen berücksichtigt werden. Leider findet man in den Leitlinien bisher keine Empfehlungen für Träger häufiger Hämoglobinvarianten, so dass eine ärztliche Entscheidung für den individuellen Fall getroffen werden muss. Signifikante Änderungen des HbA1c im Verlauf deuten auf jeden Fall auf einen Therapieerfolg oder eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung hin.
- Sehr niedrige oder ggf. sogar nicht messbare HbA1c-Werte deuten auf das heterozygote resp. homozygote

Vorliegen einer Hb-Variante hin, die im Test nicht erkannt wird, vor allem dann, wenn parallel dazu Blutzuckerwerte im IGT/ IFG-Bereich gemessen werden oder sogar erhöht sind. In diesen Fällen kommt nach Rücksprache mit dem Labor u.U. ein alternatives Testverfahren in Frage.

ZUSTÄNDE MIT VERÄNDERTER LEBENSDAUER DER ERYTHROZYTEN

Dazu zählen Thalassämien (verminderte Bildung von Hb und verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten), hämolytische Anämien (gesteigerter Abbau und vermehrte Bildung der Erythrozyten) sowie weitere Zustände mit gesteigerter Erythropoese (z.B. kompensatorisch nach starken Blutverlusten oder Eisenmangelanämie unter Substitutionstherapie). Hier sinkt im Vergleich zum Normalfall der HbA1c in individuell unterschiedlichem Umfang ab. Folge: Sensitivität als Screeningparameter nimmt ab, Therapieerfolg wird ggf. vorgetäuscht.

Bei schwerer oder iatrogen induzierter Anämie (z.B. Chemotherapie, Aderlässe) oder nach Transfusionen ist die Bestimmung des HbA1c grundsätzlich nicht sinnvoll.

SCHWANGERSCHAFT

Ein gesteigerter Erythrozytenumsatz im 2. und 3. Trimenon setzt die Sensitivität des HbA1c zur Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus im Vergleich zum oGTT herab. Bei bekanntem Typ 1- oder Typ 2-Diabetes erfolgt das Monitoring der Therapie weiterhin über HbA1c, die Therapieziele sollten jedoch ggf. nach unten korrigiert werden (siehe ausführlichen Artikel in diesem Newsletter). Die Diagnose eines Gestationsdiabetes ist nicht mit Hilfe von HbA1c möglich. Seltene i.d.R. anamnestisch bekannte Ursachen für eine Verfälschung des HbA1c-Wertes sind chemische Modifikationen des Hämoglobins bei Urämie oder hochdosierter ASS-Dauertherapie sowie eine Hemmung der Glykierung z. B. bei Dauertherapie mit Vitamin C oder E.

Fazit:

Nicht für jeden Patienten mit Verdacht auf oder manifestem Diabetes eignet sich HbA1c uneingeschränkt zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle. Kenntnisse über methodische Einschränkungen und den Einfluss von Komorbiditäten ermöglichen im individuellen Fall einen differenzierten Einsatz des Biomarkers. Auch wenn Blutzuckerbestimmungen im Gegensatz zum HbA1c nur Momentaufnahmen sind, haben sie im Diabetesmanagement nicht ausgedient.

Literatur beim Verfasser.

Monitoring der Therapie: Weit mehr als HbA1c und Blutzucker!

HANS-ULRICH ALTENKIRCH

Die Therapie des Diabetes mellitus umfasst die Einstellung des Blutzuckers und die Beherrschung weiterer Risikofaktoren. In den aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wurden folgende Therapieziele für Typ-2-Diabetiker formuliert (1):

- Nüchtern Plasmaglukose: 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l); 1-2 h postprandial: 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)
- HbA1c: 6,5 % – 7,5 % (48 - 58 mmol/mol) unter Vermeidung von Hypoglykämien. Bei multimorbiden älteren Menschen sind Zielwerte < 8,0 %, (64 mmol/mol) ggf. auch < 8,5 % (69 mmol/mol) akzeptabel. Falls nur antidiabetische Medikamente ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko eingesetzt werden, können auch niedrigere HbA1c-Ziele vereinbart werden. Für Typ-1-Diabetiker, insbesondere Kinder, sind die Zielwerte individueller unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos festzulegen.
- Harnsäure < 6 mg/dl (< 357 µmol/l)
- Leberwerterhöhungen der gamma-GT und GPT können auf eine Fettleber hinweisen
- systolischer Blutdruck 120-140 (≥ 65 Jahre 130-139 mmHg; ≤ 65 Jahre 120-129 mmHg; nicht < 120 mmHg); diastolischer Blutdruck: < 80mmHg (nicht < 70 mmHg)
- Die anzustrebende Gewichtsreduktion bei Adipositas ist abhängig vom BMI, in jedem Fall ist eine Gewichtszunahme zu vermeiden

Zentral für das Diabetesmanagement ist das Monitoring der Nierenfunktion und der Lipidmessgrößen.

Risiko für einen ungünstigen Verlauf gemäß KDIGO 2012

	A1: normal bis leichter Albuminanstieg < 30 mg/g	A2: moderater Anstieg, Mikroalbuminurie: 30-300 mg/g	A3: starker Anstieg, Makroalbuminurie > 300 mg/g
G1: GFR > 89			
G2: GFR 60-89			
G3a: GRF 45-59			
G3b: GFR 30-44			
G4: GFR 15-29			
G5: GFR < 15			

Grün: niedriges Risiko; gelb: moderates Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko.

G1 bis G5: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (GFR in ml/min/1,73m²). A1-A3: Stadien der Albuminurie (mg) bezogen auf Kreatinin (g).

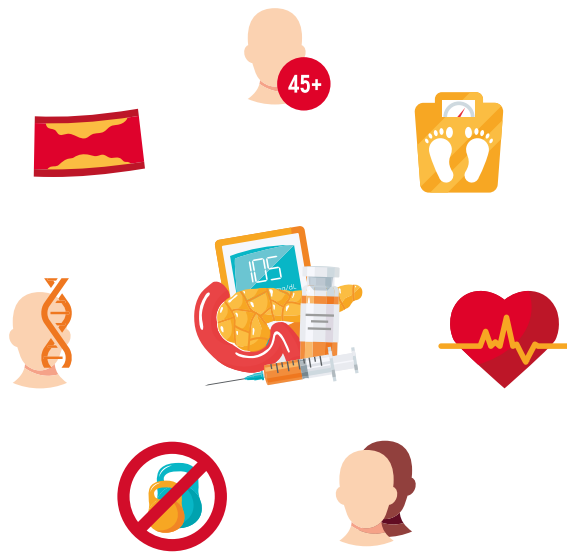
Zur Vermeidung einer Diabetischen Nephropathie sollten mindestens einmal jährlich die **eGFR** und **Albumin im Urin** bestimmt werden.

Bei der Bewertung der **geschätzten GFR (eGFR) auf Kreatininbasis** sind Einschränkungen zu beachten. Kreatinin ist von der Muskelmasse abhängig. Vor allem bei der Jaffé-Methode können Störfaktoren die Messung beeinflussen. Zu beachten sind u. a. erhebliches Übergewicht, hohes Lebensalter oder auch eine instabile Nierenfunktion. Aus labormedizinischer Sicht kann in Grenzsituationen die zusätzliche Bestimmung des Cystatin C von Nutzen sein. In Einzelfällen gibt es erhebliche Diskrepanzen zwischen eGFRKreatinin und eGFRCystatinC. Metformin darf nur bei einer GFR > 30 ml/min eingesetzt werden.

Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, mindestens einmal zusätzlich zur Kreatinin-basierten eGFR auch die Cystatin-C-basierte eGFR zu bestimmen (2).

Die **Albuminausscheidung** im Urin sollte quantitativ auf der Basis von Testen beurteilt werden, die im Mikroalbuminbereich messen. Internationaler Standard ist das Verhältnis von Albumin zu Kreatinin (Albumin-Kreatinin-Ratio, ACR). Zuvor sollte, insbesondere zum Ausschluss von Störfaktoren, ein Urin-Mehrfelder-Streifen-Test (z. B. Combur-Test) durchgeführt werden. Da es zahlreiche Störfaktoren gibt, wird empfohlen, ein unklares oder pathologisches Ergebnis durch eine wiederholte Bestimmung in 3-monatigem Abstand zu bestätigen (DDG-Praxisleitlinie Nephropathie bei DM, 2019).

Eine zunehmende Albuminurie korreliert neben der Einschränkung der Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität, siehe folgende Tabelle:



Eine eingeschränkte Nierenfunktion und/ oder Albuminurie (Proteinurie) bei Patienten mit DM kann auch eine andere Genese haben. Bei entsprechendem Verdacht wie plötzlich auftretender hoher Proteinurie, rasch zunehmender Proteinurie, raschem Abfall der eGFR oder Nachweis von Erythrozyten und/ oder Leukozyten sind engmaschige Befundkontrollen notwendig und eine zeitnahe nephrologische Vorstellung zu erwägen.

Die Urineiweißmarker Gesamteiweiß, Albumin und IgG können einen Beitrag leisten, um das Ausmaß der Glomerulopathie zu beschreiben, da erst bei fortgeschrittenem Schaden IgG ausgeschieden wird. Außerdem kann der Nachweis von alpha-1-Mikroglobulin im Urin auf einen tubulären Schaden hinweisen (2).

Die **Verlaufsbeobachtung** bei bestehender diabetogener Nephropathie umfasst je nach Nephropathiestadium 2- bis 4-mal jährlich die Bestimmung folgender Parameter: eGFR, Albuminurie, Blutdruckkontrolle, HbA1c, Lipide (insbesondere LDL-Cholesterin, ggf. Triglyceride).

Bei Erwachsenen soll mindestens einmal im Leben der Lipoprotein (a)-Wert ermittelt werden.

(1) <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/praxisempfehlungen.html>

(2) Lindner, T.H.: Diabetes und Niere - nach vielen Jahren der Stagnation endlich Neuigkeiten? Diabetologe 2019 15:416-425

Lipidstoffwechsel bei Diabetes mellitus

2019 sind die Zielwerte für LDL-Cholesterin von den europäischen Fachgesellschaften ECS und EAS überarbeitet worden, siehe Tabelle:

atherosklerotisches Risiko	Primärziel	Sekundärziel	
	LDL-Cholesterin	ApoB	Non-HDL-Cholesterin
Sehr hohes Risiko: DM mit Endorganschädigung oder drei bedeutsamen Risikofaktoren oder Typ1 DM länger als 20 Jahre.	unter 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts	< 65 mg/dl	< 85 mg/dl (< 2,2, mmol/l)
Hohes Risiko: DM ohne Endorganschaden aber über 10 Jahre Dauer oder einen anderen Risikofaktor	unter 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts	< 80 mg/dl	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Moderates Risiko: Junger Patient (Typ1 DM < 35 Jahre, Typ2 DM < 50 Jahre) mit DM-Dauer unter 10 Jahren und ohne andere Risikofaktoren	unter 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l)

MODY: mehr Gene - andere Konsequenzen

DR. RER. PHYSIOL. SABINE HEBER

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ist eine Form des monogenen Diabetes mellitus („Typ 3-Diabetes“) und wird im Gegensatz zu Typ-1 oder Typ-2-Diabetes durch Mutationen verschiedener Gene verursacht, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgen. Infolge einer gestörten Funktion der pankreatischen Betazellen führen diese Gendefekte zu Insulinmangel. Patienten mit MODY erkranken in der Regel vor dem 35. Lebensjahr und zeigen meist einen fortschreitenden Verlauf. Diabetes-spezifische Antikörper sind bei MODY nicht nachweisbar und auch Übergewicht ist nicht typisch. Außerdem kann MODY ursächlich sein für einen Gestationsdiabetes und weitere Risiken, wie Makrosomie des Fetus und intrauteriner Fruchttod. Die erbliche Form des Diabetes liegt bei bis zu 5% aller Diabetiker vor und ist wahrscheinlich unterdiagnostiziert (Fehldiagnose schätzungsweise 80%).

Am häufigsten sind Mutationen in den folgenden CORE-Genen: HNF1A (MODY3, 50-70%), GCK (MODY2, 20-30%), HNF4A (MODY1, ca. 5%), HNF1B (MODY5, ca. 5%) oder PDX1 (MODY4, <1%). Die therapiebedürftigen MODY Typen 1 und 3 zeigen einen schweren und progressiven Verlauf mit mikrovaskulären Komplikationen. Im Gegensatz dazu führt MODY2 zu einer anhaltend milden Hyperglykämie, die in den meisten Fällen durch Diät ohne medikamentöse Therapie behandelbar ist. MODY4 führt aufgrund einer fehlerhaften Transkriptionsregulation des Insulingens zu einer verminderten Insulinproduktion

und verläuft meist mild. Für MODY Typ 5 sind Nierenzysten und Genitalfehlbildungen charakteristisch, der klinische Verlauf kann sehr variabel sein (Henzen 2012, Ellard et al. 2008). Inzwischen erfolgt die molekulargenetische Testung auf MODY routinemäßig mittels Next Generation Sequencing (NGS) als Multi-Gen-Panel-Diagnostik. Dabei werden mehrere krankheitsrelevante Gene parallel untersucht, anstatt ein Gen nach dem anderen zu sequenzieren. Somit sind auch seltene Mutationen in weiteren MODY-Genen (ABCC8, APPL1, BLK, CEL, INS, KCNJ11, KLF11, NEUROD1 und PAX4) nachweisbar. Die Kenntnis der genetischen Ursache ermöglicht eine verbesserte, weil individuell angepasste Therapieentscheidung. Alle bisher bekannten 14 MODY-Gene sind in der Tabelle mit Angabe zu ihrer Funktion, Pathophysiologie und Therapieoptionen zusammengefasst. Die Analyse dieser Gene umfasst weniger als 25 Kilobasen kodierender genomischer DNA-Sequenz. Seit Juli 2016 ist die Mutationsuche mittels Multi-Gen-Panel-Sequenzierung (MGPS) in diesem Umfang Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Humangenetische Laboruntersuchungen sind Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung und belasten nicht das Laborbudget der beauftragenden Arztpraxis. Die diagnostische Testung der MODY-Gene 1 bis 14 kann bei entsprechendem klinischem Verdacht durch jeden Haus- oder Facharzt in unserem Labor angefordert werden (ICD-10 Code: E11.90).

Subtype	Gene	Gene function	Pathophysiology	Other features	Treatment
MODY 1	HNF4A	Transcription factor	β-cell dysfunction	Hyperinsulinism during infancy, low triglyceride level	Sulfonylureas
MODY 2	GCK	Enzyme in the first step of glucose metabolism	β-cell dysfunction	Mild fasting hyperglycemia	No medications, diet
MODY 3	HNF1A	Transcription factor	β-cell dysfunction	Glycosuria	Sulfonylureas
MODY 4	PDX1	Transcription factor	β-cell dysfunction	Pancreatic agenesis in homozygote/compound heterozygote	Diet or OAD or insulin
MODY 5	HNF1B	Transcription factor	β-cell dysfunction	Renal anomalies, genital anomalies, pancreatic hypoplasia	Insulin
MODY 6	NEUROD1	Transcription factor	β-cell dysfunction	Neonatal diabetes, neurological abnormalities in homozygote	OAD or insulin
MODY 7	KLF11	Transcription factor	β-cell dysfunction	Similar to type 2 diabetes	OAD or insulin
MODY 8	CEL	Controls exocrine and endocrine functions of pancreas	Pancreas endocrine and exocrine dysfunction	Exocrine dysfunction, lipomatosis	OAD or insulin
MODY 9	PAX4	Transcription factor	β-cell dysfunction	Possible ketoacidosis	Diet or OAD or insulin
MODY 10	INS	Encode the proinsulin precursor	Insulin gene mutation	PND	Diet or OAD or insulin
MODY 11	BLK	Tyrosine kinase functions in signal transduction	Insulin secretion defect	Overweight	Diet or OAD or insulin
MODY 12	ABCC8	Regulating insulin release	ATP-sensitive potassium channel dysfunction	PND, TND	Sulfonylurea
MODY 13	KCNJ11	Regulating insulin release	ATP-sensitive potassium channel dysfunction	Neonatal diabetes in homozygote	OAD or insulin
MODY 14	APPL1	Insulin signal pathway	Insulin secretion defect	Dysmorphic phenotype, developmental delay	Diet or OAD or insulin

Genes related to MODY and clinical characteristics of each MODY subtype (Jang 2020)

OAD, oral antidiabetic agents; PND, permanent neonatal diabetes; TND transient neonatal diabetes.

Diabetes mellitus und Schwangerschaft: Gefahr für Mutter und Kind

MATTHIAS NEHMIZ

Neben dem Typ-I und dem Typ-II Diabetes stellt der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) eine eigenständige Entität in der Gruppe der hyperglykämischen Stoffwechselstörungen dar. Bei vielen Patientinnen mit GDM bestehen bereits präkonzeptionell Risikofaktoren für eine diabetische Stoffwechsellage: kohlenhydratreiche bzw. hyperkalorische Ernährung, körperliche Inaktivität und genetische Disposition beeinflussen die Insulinresistenz und können schließlich zu einer abfallenden β -Zell-Kompensation führen. Grundsätzlich ähnelt die Pathophysiologie des GDM somit der des Typ-II-Diabetes, allerdings kommen physiologische schwangerschaftsbedingte Effekte hinzu. Diese werden insbesondere in der zweiten Schwangerschaftshälfte wirksam. Dann kommt es zu komplexen hormonellen Veränderungen und Zytokineffekten (Adipokine und Zytokine, TNF α), die den relativen Insulinmangel verstärken und schließlich zu deutlich erhöhten Blutzuckerwerten führen.

In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz des Gestationsdiabetes mit erheblicher Spannungsbreite zwischen 2-25%, wobei das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) des Bundesgesundheitsministeriums für das Jahr 2017 eine Prävalenz für Deutschland von 5,9% ausweist. Insgesamt lässt sich eindeutig eine Zunahme der Fälle beobachten. Die Folgen der Hyperglykämie für die schwangeren Frauen und das Kind sind vielfältig. Sie reichen von einem erhöhten Risiko für Harnwegs- und Candidainfektionen, Frühgeburten, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bis hin zu einem erhöhtem Risiko für Präeklampsie. Das Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes und die neonatale Mortalitätsrate zeigten sich in einer italienischen Kohortenstudie dagegen nicht erhöht.

Auch nach der Geburt sind die Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom und das Auftreten eines GDM in einer erneuten Schwangerschaft erhöht. Beim Kind führt das erhöhte intrauterine Glukoseangebot zu einer gesteigerten fetalen Insulinsekretion. Die daraus resultierenden Symptome werden als diabetischen Fetopathie zusammengefasst und beruhen auf dem Hyperinsulinismus. Postpartal zeigt sich in unterschiedlichem Ausmaß einer diabetischen Fetopathie mit Hypoglykämien, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie. Diese Hyperglykämie-bedingten Erkrankungen sind ebenso für die Mutter wie auch für das Kind von hoher Relevanz. Daher sind Screening-Untersuchungen hinsichtlich des GDM seit Jahren integraler Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen.

In der Frühschwangerschaft vor der 24 SSW wird die Messung der Nüchternglukose und die Bestimmung des HbA1c -Wertes empfohlen. Der in den Mutterschafts-Richtlinien aufgeführte orale Glukose Toleranztest erfolgt nach Aufklärung der Schwangeren, die keinen bereits manifesten Diabetes hat, zwischen der 24+0 und 27+6 SSW. Die Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration erfolgt eine Stunde nach oraler Gabe von 50 g Glukose. Eigene Daten des Labors Dr. von Foreich aus den letzten Jahren zeigen, dass bei ca. 23.500 getesteten Schwangeren 15,3% einen Blutzuckerwert von ≥ 135 mg/dl ($\geq 7,5$ mmol/l) aufweisen. Diese Schwangeren sollten nach den Leitlinien dann zeitnah einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Glukoselösung nach Einhaltung von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz erhalten.



Bei 0,93 % der vom IQTIG im Jahre 2017 erfassten Geburten in Deutschland lag bereits ein bekannter präkonzeptioneller Diabetes mellitus vor. Dieses mag zunächst gering erscheinen, bei 761.176 Geburten sind aber immerhin 7.096 Frauen betroffen. Diese Patientinnen bedürfen einer intensiven Beratung in einem Schwerpunktzentrum bereits vor der Konzeption, engmaschige Betreuung während der Schwangerschaft und eine Entbindung in einem Perinatalzentrum der Stufen 1 oder 2. Bei Frauen mit bekanntem Diabetes mellitus, die schwanger werden möchten, wird beim Diabetes Typ-I oder Typ-II ein HbA1c von unter 7%, idealerweise unter 6,5% angestrebt. Während der Schwangerschaft sollte der HbA1c-Wert nach Möglichkeit im Referenzbereich für Gesunde liegen. Eine Umstellung der oralen Antidiabetika auf eine intensive Form der Insulintherapie sowie die diabetologische Mitbetreuung sollten bereits bei Schwangerschaftswunsch, d. h. präkonzeptionell erfolgen.

Typ-1-Diabetes: Vorhersage bei Risikopersonen – lohnt es sich?

DR. MED. BIRGIT GIERTEN

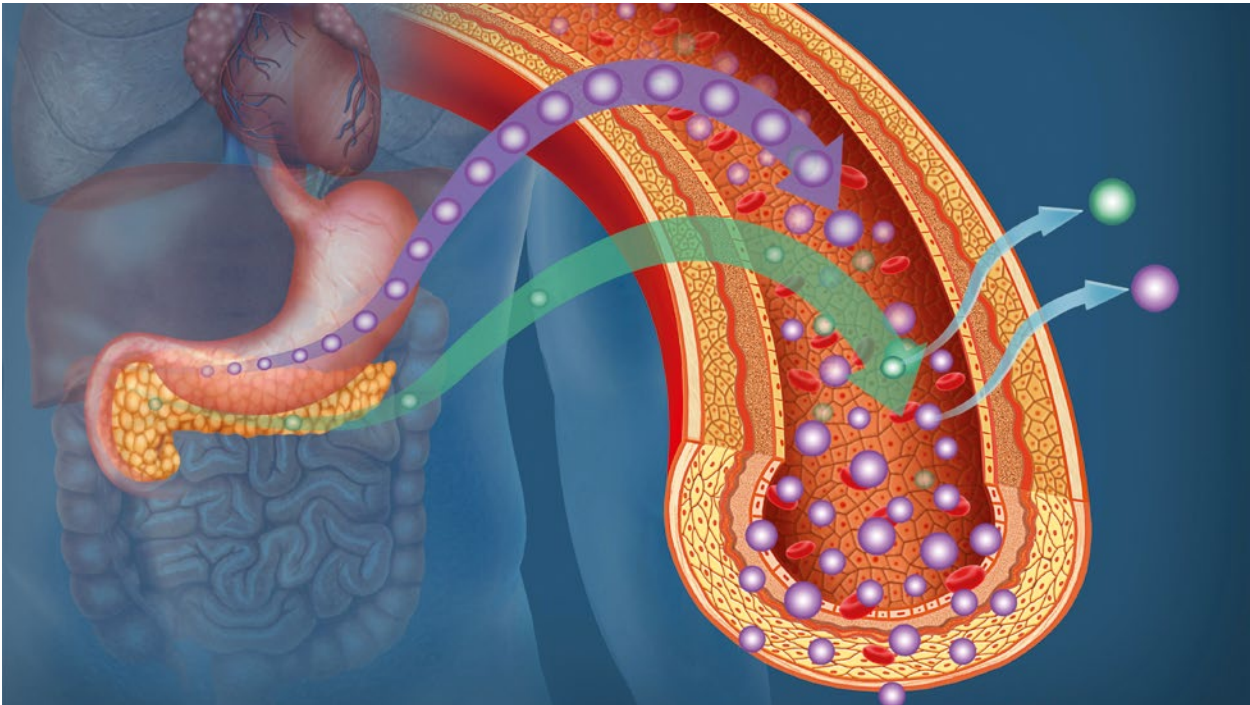
Die Inzidenz von Typ-1-Diabetes steigt in den letzten Jahren um bis zu 6,2% bei Kindern unter 5 Jahren an. Derzeit werden jährlich 2300 Neuerkrankungen im Kindesalter in Deutschland diagnostiziert.

Hinweise auf eine Reaktion des Immunsystems gegen Betazellen gehen der klinischen Präsentation von Typ-1-Diabetes um einige Jahre voraus. Die Autoantikörper sind gegen Betazell-assoziierte Proteine wie GAD, Insulin und Inselantigen 2 (IA2) gerichtet. In Kombination mit der Testung genetischer Marker und dem oralen Glukosetoleranztest ist es möglich Personen mit einem Risiko an Typ-1-Diabetes zu erkranken zu identifizieren, bevor sie mit klinischer Symptomatik auffallen.

Gegenwärtig werden diese Untersuchungen zu Forschungszwecken vor allem bei Neugeborenen und Kindern genutzt, um den natürlichen Verlauf und die Entwicklung von Typ-1-Diabetes zu verstehen und um Personen zu identifizieren, bei denen Präventionstherapien getestet werden können.

Die Studien, die sich mit den Vorteilen einer Früherkennung befassen, legen nur zum Teil ein Screening der Allgemeinbevölkerung zugrunde. Meist werden Personen untersucht, die ein erkranktes Familienmitglied haben und deshalb als risikobehaftet gelten. Das Screening wurde durch genetische und Autoantikörpertests, gefolgt von Glukose-Toleranztests für Personen, die als Risikopersonen klassifiziert wurden, durchgeführt. Der Nutzen, über den in diesen Studien am häufigsten berichtet wird, ist die Vermeidung der Ketoazidose. In verschiedenen Studien (z. B. DiPiS, BabyDiab and Munich Family study, TEDDY, DAISY, DIPP) konnte der Anteil der Personen mit Ketoazidose signifikant vermindert werden. Bei Diagnose im früheren Krankheitsstadium ist die Restfunktion der Betazellen (gemessen mit C-Peptid) höher, der Insulinbedarf niedriger und das HbA1c zum Zeitpunkt der Diagnose niedriger.

Wichtig ist, dass das HbA1c bis zu 5 Jahre nach der Diabetes-Diagnose signifikant besser blieb. Ein so lang andauernder Effekt auf den HbA1c-Wert hat einen klaren



Bei den Überlegungen, die Screening-Tests auf die allgemeine Bevölkerung auszuweiten, ist zu berücksichtigen, dass es derzeit keine Therapie gibt, die den Ausbruch dieser Erkrankung nachweislich verhindern oder erheblich verzögern kann. Es sollten jedoch auch die Vorteile der Früherkennung von Typ-1-Diabetes berücksichtigt werden.

klinischen und wirtschaftlichen Nutzen. Der HbA1c-Wert steigt im Allgemeinen in den ersten Jahren nach der Diagnose an und stabilisiert sich nach etwa 5 Jahren. Aufgrund der Ergebnisse einer schwedischen Studie können wir postulieren, dass die niedrigeren HbA1c-Werte in der Nachfolgegruppe langfristig anhalten.

Sind diese Vorteile ein praktikabler Grund für ein Screening? Die WHO-Richtlinien für ein Screening auf Erkrankungen, die ursprünglich vor fast 50 Jahren vorgeschlagen wurden, bieten Hilfestellung. Sie beziehen sich auf die Vorteile von Früherkennung und nicht auf die Prävention einer Krankheit.

Einige Kriterien sind eindeutig erfüllt:

- Diabetes Typ 1 stellt ein wichtiges Gesundheitsproblem dar.
- Akzeptierte Behandlungsmöglichkeiten sind vorhanden.
- Diagnostik und Behandlung sind einfach erreichbar.
- Es bestehen erkennbare Symptome in einem frühen Stadium.
- Ausreichend Ressourcen zur Behandlung von Patienten stehen zur Verfügung.
- Die Suche nach Erkrankten sollte ein fortlaufender Prozess sein.

Eine Reihe Kriterien sind noch nicht erfüllt:

Die psychologischen Folgen, wenn eine Person auf einen Zustand aufmerksam wird, für den es keine Heilung gibt, sind nicht absehbar. Wenngleich der Zeitraum zwischen auffälligem Screening und Auftreten der Erkrankung sinnvoll für Aufklärung und Vorbereitung der Behandlung von Typ-1-Diabetes genutzt werden kann.

Arbeiten über die psychologischen Auswirkungen der Aufklärung von Patienten mit hohem Typ-2-Diabetes-Risiko legen nahe, dass selbst bei einer Erkrankung, die sich erheblich verzögern kann, negative psychologische Auswirkungen auftreten können. Dazu gehören negative Marker der psychischen Gesundheit, eine verminderte Motivation und mangelndes Engagement für Verhaltensänderungen.

Der natürliche Verlauf von Typ-1-Diabetes ist noch nicht eindeutig geklärt. Einflüsse von Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Umwelt müssen noch untersucht werden. Die Umwelt kann das Entwicklungstempo beeinflussen, wie Migrationsstudien belegen: Personen, die aus Gebieten mit geringer bis hoher Inzidenz abwandern, übernehmen das Risiko der Bevölkerung im aufnehmenden Areal.

Schließlich muss der Kostenvorteil für ein formelles Screening-Programm ermittelt werden. Seit 2015 werden in der bayerischen Fr1da-Studie Kinder im Alter von 3-4 Jahren auf Typ-1-Diabetes untersucht. Ziel ist es, 200.000 Kinder zu untersuchen, wobei jede Untersuchung etwa 20 Euro pro Kind kostet. Wenn bei 200 Kindern eine Ketoazidose und ein Krankenhausaufenthalt verhindert werden, wird diese Kostenersparnis allein ein Drittel der Kosten der Studie decken. Darüber hinaus haben Patienten, die eine Ketoazidose haben, einen bis zu 1,4 % höheren HbA1c-Wert als Patienten, die langfristig nicht an einer Ketoazidose leiden.

Wenn die beobachteten niedrigeren HbA1c-Werte weiterhin die Inzidenz und die wirtschaftlichen Auswirkungen diabetischer Komplikationen verringern, könnte zusammen mit den Einsparungen bei den durch Ketoazidosen verursachten Kosten eine signifikante Möglichkeit bestehen, die wirtschaftlichen Kosten des Screenings zu decken. In diesem Bereich sind weitere Arbeiten erforderlich.



Bis einige der oben genannten Probleme gelöst sind, sollte der Weg über die öffentliche und gesundheitliche Aufklärung die Beachtung früher Symptome des Typ-1-Diabetes in den Vordergrund stellen.

LADA: Autoimmuner Diabetes des älteren Menschen

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

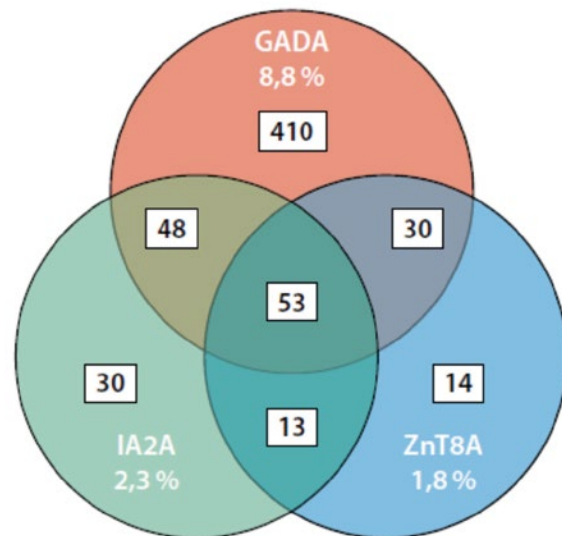
Der Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2020 gibt an, dass in Deutschland aktuell mindestens 6,9 Mio. Menschen einen dokumentierten Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und 32.000 Kinder und Jugendliche sowie 340.000 Erwachsene einen Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) haben. Die eindeutige Zuordnung als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes fällt bei der Diagnosestellung oder Überprüfung eines schon länger bestehenden Diabetes jedoch nicht immer leicht.

In den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird der **LADA (latent autoimmune diabetes in adults)** dem T1DM zugeordnet, dem ursächlich eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas zugrunde liegt, welche in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt. Der LADA ist somit explizit keine eigene diagnostische Entität. LADA-Patienten sind bei Diagnosestellung typischerweise älter als 35 Jahre, weisen nur einzelne β -Zell-AK auf und benötigen erst frühestens 6 Monaten nach Diagnosestellung eine Insulintherapie.

Der LADA stellt ein phänotypisches Mischbild innerhalb des autoimmunen Spektrums dar, das einerseits vom klassischen, bereits initial immundefizienten T1DM mit mehreren positiven Autoantikörpern (AAK) und andererseits von einem hybriden Doppeldiabetes mit β -Zell-Autoimmunität, ausreichender β -Zell-Reserve und Facetten des metabolischen Syndroms abgegrenzt werden muss.

In der bisher größten europäischen Studie „Action LADA 7“ wurden 6.156 Patienten im Alter von 30 bis 70 Jahren in den ersten 5 Jahren nach Diabetes-Erstdiagnose auf drei verschiedene Inselantikörper untersucht: **AK gegen GAD** (Glutamat-Decarboxylase), **IA2** (Tyrosinphosphatase) und **ZnT8-AK** (Zink-Transporter 8). Insgesamt 598 (9,7 %) der Patienten dieser Kohorte waren AK-positiv und unterschieden sich somit vom klassischen T2DM. Bei 541 Pat. der AK-positiven Pat. (90,5 %) fanden sich GAD-AK und 144 Pat. (24 % der AK-positiven Pat.) waren für mindestens zwei Insel-AK positiv. Alleinige GAD-AK wurden bei insgesamt 410 Pat. (8,8 %) festgestellt. Der alleinige Nachweis von IA2-AK oder ZnT8-AK war selten (s. Abbildung).

Patienten mit klassischem T1DM, die mehrere AAK oder hohe GAD-AK aufwiesen, ließen sich nicht primär klinisch unterscheiden, waren aber i. d. R. jünger, schlanker, früher mit Insulin behandelt worden und häufiger weiblich. Der LADA wurde in dieser Studie dreimal häufiger angetroffen als der klassische Typ-1-Diabetes.



Autoantibody-positive samples (Action LADA 7)
nach Hummel M, Fuchtenbusch M. Typ-1-Diabetes, LADA oder „Doppeldiabetes“?
MMW Fortschr Med 2017;159(8):52-55

Zur Risikoevaluierung für die rasche Progression zur Insulinpflichtigkeit ist neben der quantitativen Bestimmung von **Diabetes-assoziierten AAK** (zur Verfügung stehen GAD-AK, IA2-AK, ZnT8-AK, ICA [Inselzell-AK] und die eher bei jüngeren Pat. mit T1DM vorkommenden IAA [Insulin-AAK] die Messung von **C-Peptid als Marker der Insulin-Restsekretion der Inselzellen** entscheidend. Jüngeres Manifestationsalter, BMI < 25 kg/m² und höhere HbA1c-Werte sind weitere Indikatoren der Insulinpflichtigkeit.

Fazit: Bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus im mittleren Erwachsenenalter sollte an das mögliche Vorliegen eines Typ-1-Diabetes gedacht werden, da das klinisch oft heterogene Erscheinungsbild nicht sicher von einem Typ-2-Diabetes zu unterscheiden ist. Bis zu 10 % der phänotypisch zunächst als T2DM betrachteten Patienten weisen einen T1DM/LADA auf.

Bei LADA-Patienten, die zunächst kein Insulin benötigen, sind vor allem positive GAD-AK nachweisbar und der C-Peptid-Spiegel ist aufgrund der Restfunktion der β -Zellen noch nicht auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze vermindert. Neuere Studien vermuten, dass beim LADA neben der langsameren autoimmunen Zerstörung der β -Zellen und hierdurch bedingten späteren Insulinpflichtigkeit bspw. auch eine milde Insulinresistenz pathogenetisch bedeutsam sein könnte. LADA-Patienten profitieren daher initial von anderen Therapieoptionen wie z. B. Lebensstiländerung und dem Einsatz von z. B. DPP-4-Hemmern.

Literatur beim Verfasser.

Adipokine, Proinsulin & Co – diagnostisches Feintuning oder akademische Haarspalterei?

ANDREAS BONKOWSKY

Zu den etablierten metabolischen und endokrinen Parametern sind in den letzten Jahren einige weitere dazugekommen, für die eine Bedeutung in der Pathophysiologie der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms postuliert wird. Doch welchen Stellenwert nehmen diese Verbindungen in der Routinediagnostik ein? Bei den **Adipokinen** handelt es sich um im Fettgewebe synthetisierte, endokrin aktive Substanzen mit Wirkung auf den Glucose- und Energiehaushalt. Dazu zählen neben Leptin, Adiponektin und Resistin auch die Zytokine IL-6 und TNF-alpha, letztere sind in erster Linie als Entzündungsmarker bekannt. Das pleiotrope **Leptin** wirkt appetitzügelnd und verbessert vermutlich die Insulinsensitivität. Aufgrund einer positiven Korrelation zum Körpergewicht wird bei morbidem Adipositas pathogenetisch eine Leptin-Resistenz diskutiert, ein genuiner Mangel ist indes selten. Auch **Adiponektin** verbessert die Insulinsensitivität und wirkt zudem protektiv auf die Gefäße. Es besteht eine positive Korrelation zum atheroprotektiven HDL. Niedrige Serumwerte gehen also mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz und Atherosklerose einher und vice versa. Für **Resistin** wird hingegen eine diabetogene Wirkung angenommen, die Bestimmung erfolgt derzeit nur im Kontext klinischer Studien. Dem Vorläuferpeptid **Proinsulin**, aus dem im Pankreas Insulin und C-Peptid entstehen, werden athero- und thrombogene Eigenschaften zugeschrieben.

Des Weiteren korrelieren erhöhte Serumwerte für Proinsulin mit einer Insulinresistenz. Bei dieser kommt es reaktiv zu einer verstärkten Insulinausschüttung. Dadurch wird im Verlauf die Sekretionskapazität des Pankreas überschritten, das heißt eine Prozessierung von Proinsulin zu Insulin findet zum Teil nicht mehr statt und es gelangt vermehrt „unreifes“ Proinsulin ins Blut. Beim Insulinom fungiert Proinsulin zudem als Tumormarker. Das Peptidhormon **Ghrelin** scheint gewissermaßen als Gegenspieler von Leptin die Nahrungsaufnahme zu beeinflussen, zudem wirkt es vermutlich auch auf andere hormonelle Achsen. Der diagnostische Nutzen ist derzeit noch unklar, eine Bestimmung wird in der Regel nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt. Die im Darm synthetisierten Hormone **GIP und GLP-1** vermitteln den Inkretin-Effekt, d.h. eine im Vergleich zur parenteralen Glucoseaufnahme verstärkte Insulinausschüttung nach oraler Aufnahme. Pharmakologisch hat man sich diese Wirkung in der Therapie des T2DM durch die sogenannten Inkretinmimetika (Exenatide, Liraglutid u.a.) zunutze gemacht. In der Routinediagnostik spielen die Inkretine allerdings noch keine Rolle. Zusammenfassend können die oben beschriebenen Parameter durchaus bei der gezielten Beurteilung des Energiehaushaltes helfen. Ohne zusätzliche Labormarker und ohne weitere Informationen über den Patienten ist ihre Aussagekraft bisher jedoch eher begrenzt.

Parameter	Haupteffekt(e)	Mechanismen	Klinische Bedeutung / Indikation	Labordiagnostik
Leptin	appetitzügelnd, antidiabetisch (pleiotrop)	Synthese im Fettgewebe → Hypothalamus: Sättigungsgefühl, vermutlich auch Wirkung auf andere hormonelle Achsen (u.a. Sexualhormone) → Leber, Muskulatur: Verbesserung der Insulinsensitivität	positive Korrelation mit BMI angeborene Leptin-Insuffizienz (selten)	EIA oder RIA, 1 ml Serum Abnahme morgens (circadiane Rhythmik)
Adiponektin	antiatherogen, antidiabetisch (pleiotrop)	Synthese v.a. im Fettgewebe → Synthese von freien FS sinkt, FS-Oxidation steigt → Leber, Muskulatur: Verbesserung der Insulinsensitivität	negative Korrelation mit Insulinresistenz und Atherosklerose-Risiko	EIA oder RIA, 1 ml Serum Verlaufparameter
Proinsulin intakt	(atherogen)	Vorläufermolekül von Insulin (A-Kette, B-Kette, C-Peptid) → bei Insulinresistenz: vermehrte Sekretion von Proinsulin (Sekretionsschwelle von prozessiertem Insulin überschritten) → Hemmung der Fibrinolyse	Marker für Insulinresistenz Risikofaktor für Atherosklerose Tumormarker 2. Wahl beim Insulinom	EIA oder RIA, 2 ml EDTA-Plasma bei normaler Insulinsensitivität nur in geringen Mengen nachweisbar
Ghrelin (Growth Hormone Releasing Inducing)	appetitfördernd (pleiotrop)	Synthese v.a. im Magen → Hypothalamus → Freisetzung von Wachstumsfaktoren → Stimulation von Appetit und Nahrungsaufnahme → vermutlich auch Wirkung auf andere hormonelle Achsen	positive Korrelation mit Unterernährung, negative Korrelation mit Adipositas (Gegenspieler von Leptin) diagnostischer Nutzen unklar	derzeit nur im Rahmen von Studien
GLP-1, GIP	antidiabetisch	Synthese im Darm → Freisetzung von Insulin nach oraler Glucose-Aufnahme („Inkretin-Effekt“)	hauptverantwortlich für den Inkretin-Effekt Pharmakologie: Inkretin-Mimetika diagnostischer Nutzen unklar	derzeit nur im Rahmen von Studien
Resistin	diabetogen	Synthese im Fettgewebe → Insulinresistenz → Mechanismen unbekannt	in Studien positive Korrelation mit Insulinresistenz bei Adipositas diagnostischer Nutzen unklar	derzeit nur im Rahmen von Studien

Beyond Insulin: endokrine & andere Diabetesursachen

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

Unter der Bezeichnung Typ 3-Diabetes werden alle Formen eines Diabetes zusammengefasst, die nicht auf der Basis einer autoimmunen Zerstörung der β -Zellen (Typ 1, LADA) oder einer Insulinresistenz (Typ 2) entstanden sind. Dazu zählen monogenetische Defekte, die zu Störungen der Insulinproduktion oder der Glukosehomöostase führen (MODY, s.S. 6), Erkrankungen des exokrinen Pankreas (chronische Pankreatitis, Mukoviszidose, Hämochromatose), Endokrinopathien mit vermehrter Produktion von Hormonen mit Insulin-antagonistischer Wirkung (Tab. 1) und einige sehr seltene autoimmune und genetische Syndrome.

Ein Anlass zu weiterer differentialdiagnostischer Abklärung ist vor allem bei untypischer Klinik, untypischen Patienten und untypischem Krankheitsverlauf gegeben. Falls bei einem „typischen“ Diabetiker trotz intensiver Therapie und adäquater Compliance das ange-

strebte Behandlungsziel nicht erreicht wird, sollte auch einmal an „Läuse und Flöhe“ gedacht werden.

Die mit Abstand häufigste Ursache eines Typ 3-Diabetes ist jedoch die Einnahme von Medikamenten, die als Nebenwirkung die Glukosetoleranz verschlechtern oder bedingt durch ihre pharmakodynamische Wirkung den Blutzuckerspiegel erhöhen (Tab. 3).

Zu beachten ist hier, dass Dosisänderungen dieser Arzneimittel bei Diabetikern ggf. eine engmaschige Überwachung und Anpassung der antidiabetischen Therapie erfordern. Eine Sonderstellung nehmen in diesem Zusammenhang Medikamente ein, die aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung organspezifische Autoimmunerkrankungen (u.a. auch einen Typ-1-Diabetes) induzieren können (alpha-Interferon, Checkpoint-Inhibitoren).

Literatur beim Verfasser.

Tab. 1 Erkrankungen endokriner Organe, die zu einer Verminderung der Glukosetoleranz oder zu einem manifesten Diabetes mellitus führen können

Endokrinopathie	Zielführende Labordiagnostik
Glucagonom	Glucagon, Chromogranin A
Hyperthyreose	TSH, FT3, FT4, TRAK, TPO
Phäochromozytom	Adrenalin, Noradrenalin im Urin oder Metanephrin, Normetanephrin im Plasma/ Urin
Wachstumshormonproduzierende Tumoren	STH, IGF-1, Wachstumshormonsuppressionstest

Tab. 2 Weitere Ursachen für einen Typ 3-Diabetes mellitus

Erkrankung/ Syndrom	Zielführende Labordiagnostik
Hämochromatose	Ferritin, Transferrinsättigung, humangenetische Diagnostik
Stiff-Person-Syndrom	Glutamat-Decarboxylase-Ak
Insulinresistenz-Syndrom Typ B	

Tab. 3 Medikamente mit diabetogener Wirkung (Auswahl) ^{modifiziert nach1)}

Substanz bzw. Substanzklasse	diabetogenes Potential	Bemerkung
β ₂ -Sympathomimetika	+	
Psychopharmaka/Antikonvulsiva		
Clozapin/Olanzapin	++	Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung, darüber kann sich ein metabolisches Syndrom entwickeln bzw. verstärken
Paliperidon, Quetiapin und Risperidon	+	
Trizyklische Antidepressiva	+ bis ++	
Mirtazapin und Mianserin	+ bis ++	
Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin und Valproinsäure	+ bis ++	
Lithium	+ bis ++	
Glukokortikoide/Immunsuppressiva		
Prednisolon, Dexamethason u. a.	++	Diabetogene Wirkung durch Steigerung der Glukoneogenese, abhängig von Dosis und Therapiedauer Besonderheiten der Diagnostik und Therapie des Steroiddiabetes beachten
Ciclosporin und Tacrolimus	++	Posttransplantationsdiabetes
Sirolimus	+	
Antiretrovirale Medikamente		
PI: Indinavir, Lopinavir und Ritonavir, hochdosiert	+	
NRTI: Didanosin, Stavudin, Zidovudin	+	
Statine	+	

+: geringes/durchschnittliches Risiko ++: hohes Risiko

1) Dtsch Arztebl 2016; 113(17): [12]; DOI: 10.3238/PersDia.2016.04.29.03

Der diabetische Fuß – Auch ein Fall für den Infektiologen

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

DEFINITION UND EINTEILUNG

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) (ugs. der diabetische Fuß) umfasst pathologische Veränderungen am Fuß eines Patienten mit Diabetes mellitus (DM) und diabetischer Polyneuropathie. Bisher wurde eine Vielzahl von Klassifikationen veröffentlicht, die das klinische Ausmaß der Fußläsionen beschreiben (Ghotaslou et al., 2018). Eine in Deutschland gängige Einteilung ist die nach Wagner und Armstrong (Tabelle 1). Unabhängig von der verwendeten Klassifikation sollte eine beginnende Osteomyelitis rechtzeitig erkannt werden, um eine drohende Amputation abzuwenden. In diesem Artikel soll insbesondere die diabetische Fußinfektion (DFI) beleuchtet werden. Diese entsteht auf dem Boden des DFS.

RISIKOFAKTOREN

Ein wichtiger Risikofaktor für die DFI ist ein lang bestehendes tiefes Ulkus, das z. B. traumatisch bedingt sein kann. Die traumatische Genese wird begünstigt durch eine Kombination von autonomer, motorischer und sensorischer Neuropathie, dem Tragen ungeeigneten Schuhwerks, der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie und einer schlechten Wundheilung bei reduzierter Abwehrlage. Weitere wichtige Risikofaktoren sind eine chronische Hyperglykämie (Ramirez-Acuña et al., 2019) und eine unbehandelte Depression (Morbach et al., 2019).

DIAGNOSTIK

Wichtige Informationsquellen für die Diagnostik der DFI sind die nationale Diabetes Leitlinie inklusive der Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen, die sich aktuell in Überarbeitung befindet, und die Empfehlungen der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Eine auf die Weichteile beschränkte DFI wird klinisch durch das Vorliegen lokaler oder systemischer Symptome diagnostiziert. Bei Vorliegen eines unkomplizierten infizierten diabetischen Ulkus sollten Abstriche entnommen werden (Tupfer im Transportmedium). Um die Sensitivität der Untersuchung zu erhöhen, wird die Probenahme vor einer eventuellen antibiotischen Therapie oder nach einer Therapieunterbrechung von mehreren Tagen empfohlen. Die bakteriologische Untersuchung von Gewebeprobe bei Weichteilinfektionen nach Débridement hat sich in ambulanten, nicht auf Diabetes spezialisierten Praxen bisher zwar noch nicht durchgesetzt, allerdings ist zu beachten, dass die meisten Patienten mit DFI ohnehin in zertifizierten Zentren betreut werden müssen (Tabelle 1). Die Untersuchung besitzt eine höhere Güte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als die Diagnostik mittels Tupfer und wird von den erwähnten Leitlinien ausdrücklich empfohlen.

Wagner-Grad	0	1	2	3	4	5
Armstrong-Stadium						
A	Prä- oder postulcerative Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion
C	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie
D	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie

TAB. 1 Wagner-Armstrong-Klassifikation für die Einteilung von Fußläsionen.

Gelb = Soll-Überweisung in spezialisiertes, zertifiziertes Zentrum für Fußkomplikationen

Orange = Muss-Überweisung in spezialisiertes, zertifiziertes Zentrum für Fußkomplikationen

Bei allen persistierenden DFI und bei penetrierender Infektion mit Knochenbeteiligung muss eine Osteomyelitis ausgeschlossen werden. Eine verzögerte Diagnostik der Osteomyelitis erhöht das Risiko für eine Amputation (Podbielski et al., 2014). Die IWGDF-Leitlinie empfiehlt für die initiale Diagnostik der Osteomyelitis die Verwendung der Knochensonde (Lam et al., 2016), die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des C-reaktiven Proteins (CRP) und/oder Procalcitonin und das Nativ-Röntgen. Erst in einem nächsten Schritt ist ggf. der Einsatz komplexerer Untersuchungsverfahren erforderlich (z. B. MRT, PET-CT oder Knochenszintigraphie). Typischerweise wird bei Osteomyelitis ein breites Erregerspektrum gefunden, z. B. *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken, gramnegative Stäbchen und Anaerobier (Podbielski et al., 2014).

Die Verwendung molekularer Sequenzierungstechniken für die Erregerdiagnostik wird bisher nicht empfohlen. Zum einen entsprechen die kulturell nachgewiesenen Erreger häufig den Sequenzierungsergebnissen, zum anderen kann die Sequenzierung im Gegensatz zur Kultur tote von lebenden Mikroorganismen nicht unterscheiden.

Bei DFS und systemischen Infektionszeichen wie Fieber, hohem CRP/Procalcitonin und/oder rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes ist die Abnahme von Blutkulturen erforderlich.

THERAPIE

Die Behandlung des DFS ist komplex. Entsprechend empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes die Behandlung von Fußläsionen in ambulanten oder stationären spezialisierten, zertifizierten Zentren für Fußkomplikationen in Abhängigkeit von der Komplexität der Fußläsionen nach Wagner-Armstrong (siehe Tabelle 1). In diese Zentren sollten auch infektiologisch geschulte Ärzte, z. B. Antibiotic Stewardship (ABS-) Experten, eingebunden sein. Bei nicht-infizierten Ulcera ist eine antibiotische Behandlung zu unterlassen. Wann immer möglich sollte oralen Antibiotika mit schmalen Erregerspektrum der Vorzug gegenüber intravenöser Antibiose gegeben werden, um z. B. Katheter-assoziierte Infektionen zu vermeiden (Uçkay et al., 2019; Lipsky et al., 2012). Eine chirurgische Vorstellung ist dringend zu empfehlen bei schweren Infektionen, bei Vorliegen eines ausgedehnten gangränösen Prozesses und bei V. a. Kompartiment-Syndrom/Ischämie.



Die Datenlage ist gut, dass bei unkomplizierter Osteomyelitis auf dem Boden einer DFI zunächst eine alleinige antibiotische Therapie ohne chirurgische Intervention durchgeführt werden kann, sofern nicht ohnehin Weichgewebe reseziert werden muss. Allerdings sollte bei wahrscheinlicher Osteomyelitis auf dem Boden einer Weichteilinfektion eine chirurgische Therapie erwogen werden. Eine Osteomyelitis muss, zumindest in den ersten 7 Tagen, möglichst Erreger-adaptiert mittels intravenöser Antibiose behandelt werden. Die Behandlungsdauer sollte sich nach der klinischen Besserung und dem Behandlungskonzept (konservativ/chirurgisch) richten.

Eine Studie an Patienten mit erneuter DFI nach frischer Amputation bezog Stellung zur Länge und Verabreichungsform etwaiger antibiotischer Therapien (Shah et al., 2019). Demnach war die orale Therapie postoperativ entstandener Infektionen mit einer signifikant kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verbunden. Eine erhöhte Wiederaufnahme von Patienten ins Krankenhaus war dabei nicht zu verzeichnen.

Nützlicher Link:

<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/zertifizierte-arztpraxenkliniken.html>

Literatur beim Verfasser.

Diabetes und Schilddrüse: ein Netzwerk von Beziehungen

DR. MED. ANDREAS LÄMMEL

Schilddrüsenerkrankungen sind häufig, im Mittel erleidet etwa jeder dritte Erwachsene in Deutschland im Laufe seines Lebens eine mehr oder weniger ausgeprägte Schilddrüsenfunktionsstörung. Mit einer Prävalenz von ca. 10% zwar weniger häufig, stellen die verschiedenen Typen des Diabetes mellitus (T1DM, T2DM, LADA, MODY) eine die Volksgesundheit mindestens ebenso gravierend beeinträchtigende Erkrankung dar. Diese beiden Volkskrankheiten dürften zusammen den Großteil der Endokrinopathien ausmachen, dennoch finden mögliche Interaktionen zwischen diesen Erkrankungen oftmals zu wenig Berücksichtigung.



Verschiedene Isoformen von Schilddrüsenhormonrezeptoren lassen sich allen Geweben - allerdings in unterschiedlicher Konzentration - nachweisen. Tausende Gene stehen unter der Kontrolle von Schilddrüsenhormonen, die generell eine den Grundumsatz und den Sauerstoffverbrauch steigernde Wirkung haben. Auch der Glukosestoffwechsel wird von den Schilddrüsenhormonen beeinflusst: Neben einer Erhöhung der enteralen Glukoseresorption wird durch gesteigerte Synthese verschiedener Enzyme (z.B. Glucose-6-phosphatase) der Glukosemetabolismus (Glykogenolyse, aerobe Glykolyse, Gluconeogenese, Glykogensynthese) insgesamt gesteigert und die Insulinwirkung verstärkt. Jedoch resultiert aufgrund einer beschleunigten Insulinclearance bei begrenzter Insulinfreisetzung ein erhöhter Insulinbedarf. Es findet sich deshalb gehäuft eine **gestörte Glukosetoleranz bei Hyperthyreose**.

Ein **Mangel an Schilddrüsenhormon** hingegen führt zu einer verringerten enteralen Glukoseaufnahme, einer reduzierten hepatischen Gluconeogenese, einer gesteigerten Insulinsensitivität mit sinkendem Insulinbedarf und **Hypoglykämie-Neigung**, wobei im Falle einer manifesten Hypothyreose auch eine verminderte Glukosetoleranz **unter Glukosebelastung** beschrieben worden ist.

Auch wenn bezüglich der pathophysiologischen Zusammenhänge noch Unklarheiten aufgrund teilweise widersprüchlicher Daten bestehen, sind die beschriebenen Interaktionen zwischen Glukosestoffwechsel und Schilddrüsenfunktion unbestritten und deren Kenntnis für die Therapie eines Diabetes mellitus von klinischer Relevanz. So kann eine **Hyperthyreose** aufgrund der verminderten Glukosetoleranz zu einer Stoffwechselentgleisung führen und beim T1DM eine Erhöhung der Insulindosis oder bei oraler antidiabetischer Therapie (z.B. T2DM) eine passagere Insulingabe erforderlich machen.

Umgekehrt kann der bei Entwicklung einer **hypothyreoten Stoffwechsellage** sinkende Insulinbedarf zu einer Hypoglykämie führen, wenn die antidiabetische Medikation nicht reduziert wird.

Auf das bei Diabetikern bestehende kardiovaskuläre Risiko wirkt sich bereits eine **latente Hyperthyreose** ungünstig aus (erhöhte Gefahr von Rhythmusstörungen).

Man nimmt an, dass **diabetische Stoffwechselentgleisungen** und Spätfolgen eines Diabetes (Neuropathie, Angiopathie) ihrerseits zu **Fehlfunktionen der Schilddrüse** führen können. So ist die **gesteigerte Jodausscheidung bei T1DM** (Korrelation von Glucosurie und Jodidurie) mit erhöhtem Risiko verbunden, eine Jodmangelstruma zu entwickeln. Schwere Stoffwechselentgleisungen (Keoazidosen) können die Schilddrüsenhormonsynthese in Richtung eines „**low-T3-Syndroms**“ umleiten.

Patientinnen mit T1DM entwickeln dreimal häufiger eine **post-partum-Thyreoiditis** als nicht-diabetische Schwangere. Bei dieser oft klinisch stummen Form der subakuten lymphozytären Thyreoiditis findet man in der Regel TPO-Antikörper.

Aufgrund genetischer Prädispositionen treten **Autoimmunerkrankungen** wie einen T1DM und eine Autoimmunthyreopathie häufig in Kombination auf, wie beim **polyendokrinen Autoimmunsyndrom Typ II (PAS 2)**, bei dem das Vollbild zusätzlich einen M. Addison und weitere endokrinologische Auffälligkeiten umfasst.

Für die Praxis ist bedeutsam, dass im Falle einer unklaren Hyper- oder Hypoglykämie bei einem ansonsten gut eingestellten Diabetes immer auch eine Abklärung der Schilddrüsenfunktion erfolgen sollte.

Literatur beim Verfasser.

„Diabetes bärtiger Frauen“, Insulinresistenz, nicht alkoholische Fettleber und kardiovaskuläres Risiko

DR. MED. ANDREAS SPITTEK, PROF. DR. MED. NIKOLAUS KÜHN-VELTEN

Eine frühe Bezeichnung des **Polycystischen Ovarialsyndroms (PCOS)** lautete „Diabetes bärtiger Frauen“. Zusammen mit der **Hyperthecosis ovarii** (ähnlich wie PCOS, nur viel stärker ausgeprägte klinische Symptome und laborchemische Veränderungen) und dem **Adrenogenitalen Syndrom** (klassisches und late-late-onset AGS, meist 21-Hydroxylase-Mangel) zählt das PCOS zu den **hyperandrogenämischen, normogonadotropen Ovarialinsuffizienzen**. Daran ist zu denken, wenn klinische Symptome wie Hirsutismus, Seborrhoe, Akne, Alopezie, Zyklusstörungen und Infertilität beobachtet werden.

In Deutschland findet nach wie vor die Definition der Rotterdam-Klassifikation Anwendung, wonach ein PCOS vorliegt, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind:

1. Oligo- oder Amenorrhoe
2. Hyperandrogenismus (klinisch oder biochemisch)
3. Polyzystisches Ovar (PCO) im Ultraschall (seit 2018: > 20 Follikel und/oder Ovarvolumen > 10 ml, unilateral nachgewiesen).

Sind die Kriterien 1 und 2 erfüllt, so ist eine Ultraschalldiagnostik entbehrlich. **Die Diagnose „PCOS“ kann also auch allein aufgrund klinischer Symptome und laborchemischer Untersuchungen gestellt werden**, vorausgesetzt, andere Ursachen wie z. B. eine adrenale Hyperandrogenämie sind ausgeschlossen. Als **Untersuchungszeitpunkt** ist entweder die **ovarielle Funktionsruhe** (bei Amenorrhoe flaches Endometrium) oder die **frühe Follikelphase** (3. bis 5. Zyklustag) geeignet. Alternativ kann dies durch Gabe von 5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) 2mal täglich oder 4 mg Chlormadinonacetat täglich über 14 Tage erreicht werden, wobei dann zwischen dem 3. bis 5. Tag nach dem Einsetzen der Abbruchblutung die Blutentnahme durchzuführen ist. Außerhalb der Follikelphase ist bei den Androgenen (inklusive 17-OH-Progesteron) mit erhöhten Werten zu rechnen. **Wir empfehlen initial das folgende Profil:**

- **Prolaktin** (Ausschluss Hyperprolaktinämie), **TSH, LH** (bei Amenorrhoe), **FSH** (der LH/FSH-Quotient ist beim PCOS häufig erhöht, aber auch bei anderen zentralen Regulationsstörungen der Follikelreifung), **Estradiol, DHEAS** (nicht DHEA, das tageszeit- und zyklusabhängig ist), **Androstendion** (zusammen mit DHEAS zum Ausschluss eines AGS, hohe Androstendion-Spiegel können auf die adrenale Genese einer Hyperandrogenämie hinweisen, selbst wenn das DHEAS noch im oberen Referenzbereich liegt), **Testosteron + SHBG** (Ermittlung des relevanten „bioverfügbaren“ freien Testosterons und des freien Androgenindex (FAI)).

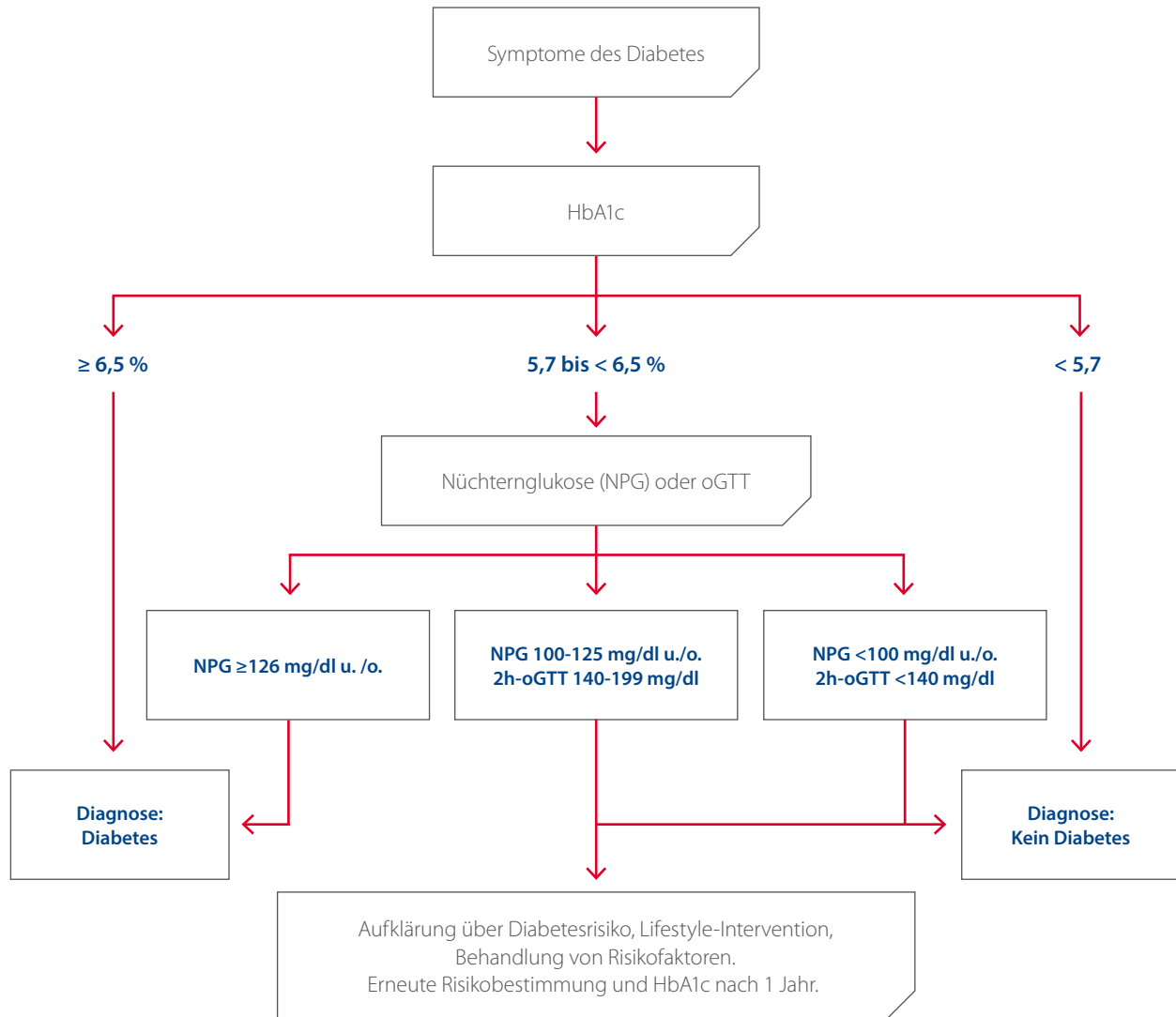
Wenn sich Auffälligkeiten zeigen, die auf eine Hyperandrogenämie hinweisen, so können

- das **17-OH-Progesteron** (Ausschluss eines 21-Hydroxylase-Defektes), **das Kortisol** (am aussagekräftigsten zu messen bei Blutentnahmen zwischen 8 und 10 Uhr) sowie das **Anti-Müller-Hormon (AMH)**, das bei PCOS häufig erhöht ist, nachgemeldet werden.

Zurück zum „Diabetes bärtiger Frauen“: **Auch schlanke und normalgewichtige Frauen mit PCOS weisen in ca. 70%** (bei Adipositas zu ca. 90%) **eine „Insulinresistenz“ auf** - wobei dieser Begriff irreführend ist, da es sich „nur“ um eine verringerte Insulinempfindlichkeit handelt. Als ursächlich wird u. a. ein erblicher Defekt der Insulinsekretion diskutiert. Ein erster Hinweis kann ein erhöhter **HOMA-IR** (zu bestimmen z. B. aus dem NaF-stabilisierten Nüchtern-Blutzucker und dem Nüchtern-Insulin) sein, geeigneter ist jedoch ein **oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose** und am besten **mit paralleler Insulinbestimmung**. Bei initial unauffälligem Ergebnis sollte der oGTT alle 2 Jahre, bei Auffälligkeiten jährlich wiederholt werden (Androgen Excess and PCOS Society, AEPCOS). PCOS-Patientinnen haben ein **ca. 4- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus** und ein **ca. 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes**. PCOS-Patientinnen weisen i. d. R. auch ein ungünstiges metabolisches Risikoprofil auf, so dass die Kontrolle des basalen **Lipidprofils (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin)** Sinn macht. Bei 15-30% finden sich erhöhte **Transaminasen** oder sonographische Befunde, die auf eine **nicht alkoholische Fettleber (NAFLD)** mit zumeist gutartigem Verlauf hinweisen. Das ungünstige metabolische Risikoprofil der PCOS-Patientinnen prädestiniert auch für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wobei derzeit noch kontrovers diskutiert wird, ob dies auch zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität führt. Ein **erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)** wäre in diesem Zusammenhang als ein früher Hinweis auf eine vaskuläre Dysfunktion zu verstehen. Therapeutisch ist bei „bärtigen Frauen“ mit Glukosetoleranzstörung in erster Linie eine Optimierung der Lebensgewohnheiten sowie bei Adipositas eine Gewichtsreduktion anzustreben. Leichter gesagt als getan – es gibt da aber auch noch „Insulinsensitizer“ wie z. B. **Metformin**, dessen gravierende, allerdings sehr seltene Nebenwirkung einer Laktazidose – insbesondere bei einem off-label Einsatz und bei Kinderwunsch – jedoch zu bedenken ist. Es gibt auch Berichte, wonach Metformin unabhängig von der Insulin-Sensibilisierung einen direkten Einfluss auf die Androgensynthese hat. Unklar ist derzeit noch, ob man bei sehr jungen Frauen mit Übergewicht Metformin zur Prophylaxe eines PCOS einsetzen sollte.

Diagnostisches Vorgehen bei Diabetes-Verdacht

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER



HbA1c

< 5,7 % (< 39 mmol/mol) = **Ausschluss eines Diabetes**
 5,7 - 6,4 % (39-47 mmol/mol) = **Grenzbereich**
 ≥ 6,5 % (≥ 48 mmol/mol) = **Diabetes wahrscheinlich**

Plasmazucker

zufällig, nicht nüchtern

≥ 200mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) = **Diabetes**

nüchtern

100-125mg/dl (5,6 mmol-6,9 mmol/l) = **abnorme Nüchtern glukose (IFG)***
 ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) = **Diabetes**

oGTT 2h-Wert

40-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) = **gestörte Glukosetoleranz (IGT)***
 ≥ 200mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) = **Diabetes**

*IFG und IGT gelten als Prädiabetes;

Progression zum Diabetes in einem Jahr: IFG: 5%, IGT: 10%, IFG+IGT: 20%

Was Diabetes mellitus mit dem Darm zu tun hat

PROF. DR. MED. B. SCHÜTZ, DR. RER. NAT. H. HOFMANN, R. KUENEN, M.Sc.

Über die letzten Jahrzehnte haben die Erkrankungsraten von Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) kontinuierlich zugenommen, was an zunehmender Besorgnis für die öffentliche Gesundheit gewinnt. Inwiefern das Mikrobiom an Entwicklung und Progression von T1DM und T2DM beteiligt sein könnte, wird im Folgenden dargelegt.

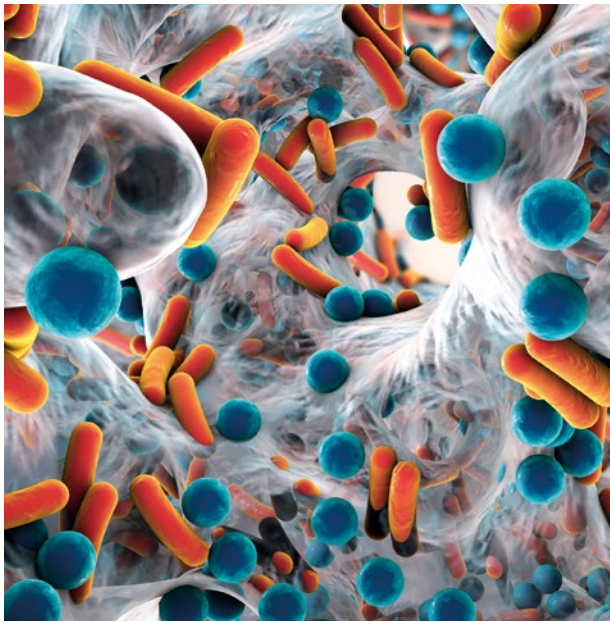


Abb. 1: Bakterienansammlungen an der Darmschleimhaut - 3-D- Illustration

T1DM VS. T2DM

T1DM ist eine Autoimmunerkrankung, deren Ursache einerseits in der genetischen Veranlagung (u. a. HLA-DR- und QR-Antigene) gesehen wird. Andererseits entwickeln Betroffene mit einer genetischen Prädisposition nicht zwingend einen T1DM. Schlussfolgend muss es noch andere Einflussfaktoren geben, die zum T1DM führen. T2DM ist hingegen eine Stoffwechselerkrankung. Die Zahl an T2DM Erkrankten nimmt mit steigender Anzahl an Übergewichtigen zu. Dennoch weisen neue Erkenntnisse darauf hin, dass nicht nur Adipositas und Bewegungsmangel Triggerfaktoren der Erkrankung sind, sondern auch der Darm eine zentrale Rolle spielt.

MIKROBIOM-UNTERSUCHUNGEN

Sowohl bei T1DM als auch T2DM sind Auffälligkeiten hinsichtlich des Mikrobioms zu erkennen. So lässt sich z. B. bei beiden Patientengruppen oft eine verminderte Diversität, eine Dysbiose sowie eine erhöhte Darmpermeabilität feststellen (1; 2). Neben der Betrachtung einzelner Bakterienphyla, scheinen v. a. die SCFA-produzierenden Bakterien eine besondere Bedeutung bei Entstehung und Progression von T1DM und T2DM zu haben. SCFA (engl.: short-chain fatty acids) entstehen im Darm durch die bakterielle Fermentation von löslichen Ballaststoffen und resistenter Stärke. SCFA, wie Butyrat,

Acetat und Propionat, gelten als die Hauptenergiequelle der Enterozyten, wodurch die Darmbarriere aufrecht gehalten und einer erhöhten Darmpermeabilität (Leaky gut, Inflammation) entgegengewirkt wird. Durch Absorption gelangen SCFA in den Blutkreislauf und vermitteln ihre nützlichen Effekte, z. B. über das Andocken an spezifische Rezeptoren (z. B. GPR41, GPR43; Expression v. a. in intestinalen Epithelzellen und im Pankreas (3)). Auf diese Art und Weise aktivieren sie bestimmte Signalwege, die nachweislich in Verbindung mit metabolischen und immunologischen Prozessen stehen. Ein Mangel an SCFA, bzw. die hierdurch bedingte Veränderung metabolischer Vorgänge, kann sich dementsprechend negativ bei T2DM auswirken. Bspw. scheinen SCFA einen nützlichen Effekt auf den Blutzuckerspiegel (HbA1c) zu haben (4) sowie auf die Insulinsensitivität (5).

Den Nachweis, dass die Mikrobiota mit dem Immunsystem interagiert, lieferte die Studie von Wen et al. Sie fanden heraus, dass NOD-Mäuse (Tiermodell für T1DM), die nicht das Gen MyD88 (ein Adapterprotein für toll-like Rezeptoren) besitzen, kein T1DM entwickelten. Wurden diese Mäuse hingegen in einer keimfreien Umgebung gehalten, erhöhte sich ihr Risiko an T1DM zu erkranken, weshalb der schützende Effekt eines myD88-Mangels mikrobiotaabhängig zu sein scheint (6). Weiterhin wurde überprüft, ob die bakteriell gebildeten SCFA-Metaboliten für den Schutz verantwortlich sind und verabreichten hierfür NOD-Mäusen eine Acetat- und Butyrat-reiche Diät.

Keiner dieser Mäuse entwickelte einen Diabetes (7). Die Verabreichung von Acetat im Trinkwasser hatte einen größeren Effekt als Butyrat bei der Reduktion von T1DM. Die Kopplung von Acetat an resistente Stärke erhöht diesen Effekt noch (3).

MIKROBIOM-INTERVENTIONEN

Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass Interaktionen zwischen dem Mikrobiom und T1DM sowie T2DM bestehen. Eine wesentliche Rolle scheinen hierbei SCFAs einzunehmen. Die Ursachen für einen SCFA-Mangel bzw. einer veränderten Mikrobiomzusammensetzung sind vielfältig: Geburtsart (Kaiserschnitt vs. vaginale Geburt), Infektionen, Ernährung, Medikamente (Antibiotika, Metformin (2)). Laut neuester Studie können auch HLA-Antigene die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen (8). Als erweiterte Therapieoption sollte daher zukünftig sowohl bei T1DM als auch T2DM die Modulation der Mikrobiomzusammensetzung über die Einnahme von Probiotika (v. a. SCFA-produzierende Bakterien) und Präbiotika in Betracht gezogen werden.

Literatur beim Verfasser.



SGLT-2-Inhibitor: Ein orales Antidiabetikum kurz vorgestellt

MATTHIAS NEHMIZ

Neben dem aus der Praxis bekannten und erprobten Biguanid Metformin gibt es eine Reihe weiterer oraler Antidiabetika, welche auf unterschiedliche Wirkweise Einfluss auf den Blutzucker haben. Gemein ist ihnen das Ziel, den HbA1c-Spiegel zu senken, um die gefürchteten Langzeitschäden der Hyperglykämie zu verhindern. Bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung von Metformin kommen für die Patienten bei einem Typ-2-Diabetes mellitus Kombinationstherapien oder auch singulär Sulfonylharnstoffe, GLP-1-Analoga, DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren zum Einsatz. Die SGLT-2-Inhibitoren stellen eine seit Ende 2012 von der Europäischen-Arzneimittel-Agentur neu eingeführte, recht junge Wirkstoffklasse an oralen Antidiabetika dar. Im proximalen Tubulus der Niere befinden sich die sodium-glucose-linked transporter 2 (SGLT-2), welche als aktives Carrier-Protein Glucose aus dem Primärharn zurückresorbieren. Physiologisch wird Glucose komplett frei filtriert und unter Normalbedingungen vollständig rückresorbiert.

Erst nach Überschreitung der Nierenschwelle für Glucose (10 mmol/l bzw. 180 mg/dl) findet eine Glucosurie statt. Die Funktion der SGLT-2 Carrier machen sich nun die recht neuen Medikamente mit den Wirkstoffen Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin zunutze.

Durch eine Inhibition dieser spezifischen Glucosetransporter stellt sich eine Glucosurie noch vor Erreichen der Nierenschwelle ein und führt direkt zu einer Ausscheidung von Glukose und damit zu einer Absenkung des Blutzuckerspiegels. Der Effekt auf den HbA1c-Wert wird nach 3 Monaten mit ca. 0,6% angegeben. Dass es nur selten zu Hypoglykämien kommt, ist vermutlich dem SGLT-1 Transporter zu verdanken, da dieser ebenfalls Glukose rückresorbiert. Dies geschieht im distalen Tubulus im Symport mit Na^{2+} , was allerdings mit einem höheren Energieaufwand verbunden ist.

Nebenwirkungen, die durch den Einsatz von Gliflozinen verursacht werden, sind Genitalmykosen und Harnwegsinfekte durch die Glucosurie, Polyurie und Exsikkose. Ebenso ist auch die gefürchtete diabetische Ketoazidose (auch beim Typ-2 Diabetes!) möglich. In der Diskussion befinden sich mögliche karzinogene Effekte. Ebenso ist im Jahre 2018 ein Rote-Hand-Brief mit dem Verweis auf Fournier-Gangrän herausgegeben worden. Wichtige Kontraindikationen sind mittlere bis schwere Niereninsuffizienz (GFR < 60 mL/min), rezidivierende Harnwegsinfekte, Patientenalter < 18 Jahre sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin
www.sonichealthcare.de

Ein Service Ihres Laborpartners Labor Lademannbogen

Labor Lademannbogen MVZ GmbH
Lademannbogen 61
22339 Hamburg
Telefon: 040 538050
www.labor-lademannbogen.de

