

Glukosestoffwechsel und Diabetes mellitus

Vorlesung Medizinische Pathophysiologie
Studiengang Medizintechnik

PD Dr. med. Otto Tschritter

Hilfsmittel in der Diabetologie

Blutglukose-Selbstmessung – Basis jeder modernen Insulintherapie



Anforderungen an Messgeräte für die Glukosemessung durch den Patienten

- Einfach und unkompliziert zu bedienen
- Möglichst wenig Quellen für potentielle Anwendungsfehler
- Mobiles System: (Batteriebetrieben, klein, handlich, überall einsetzbar)
- Atraumatisch und schmerzarm: muss mehrmals täglich anwendbar sein
- Ausreichende Messpräzision: größere (vor allem intraindividuelle) Messschwankungen können Patienten irritieren und gefährden, maximale Messdifferenz +/- 10%
- Kostengünstig für den Patienten und das Gesundheitswesen: mehrmals tägliche Messung, viele betroffene Patienten (In Deutschland ca. 300.000 Typ 1 Diabetiker, ca. 5-7 Mio. Typ 2 Diabetiker)
- Geräte für unterschiedliche Anwendergruppen: Alte Menschen (z.B. große Tasten), Kinder (z.B. hohe mechanische Belastungen), Sehbehinderte (z.B. große Anzeige und/oder Sprachausgabe), ...



Kontinuierliche Blutzuckermessung CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)

Beispiele für auf dem Markt verfügbare Systeme:

FreeStyle Navigator ® (Abbott)

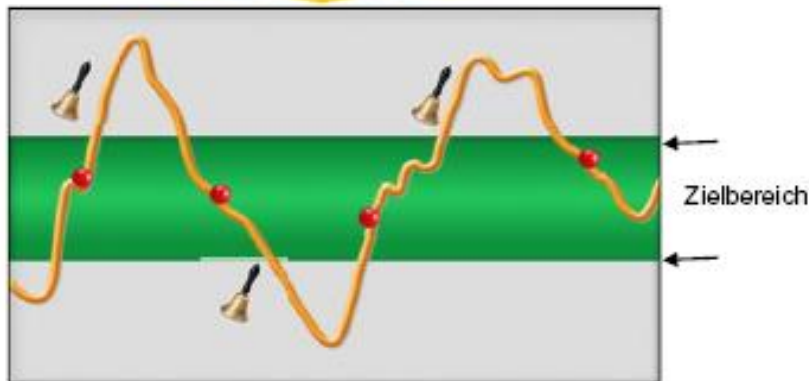
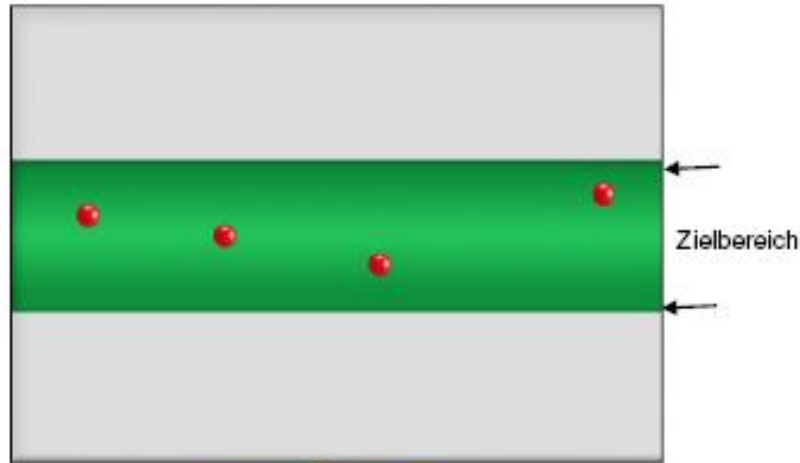


Guardian® Real-Time System (Medtronic)



Eine mehrmals tägliche Kalibrierung des CGMS mittels herkömmlicher Glukosemessung ist erforderlich!

Vergleich BZ-Messung - CGMS



Schematische Darstellung

BZ-Messung 4 x tgl. gibt jeweils den aktuellen BZ-Wert zum Zeitpunkt der Messung an

Kontinuierliches Glukosemonitoring: zusätzliche Informationen zwischen den Messungen:

- z.B. zusätzliche Werte, Anstieg oder Abfall der Glukose
- Je nach Hersteller/Modell weitere Optionen, z.B. bei Medtronic
 - Angabe des Trends
 - Alarm bei Verlassen eines definierten Zielbereiches

CGMS - Anwendungsmöglichkeiten

- Diabetes-Schulungsbehandlungen
- Situationen, die eine besonders genaue Blutzuckereinstellung erfordern
 - z.B. Schwangerschaft
- Diabetiker mit häufigen Hypoglykämien
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- Situationen, die mit sehr stark schwankendem Insulinbedarf einhergehen
 - Sport
 - Festlichkeiten (ungewohnte Ernährung, Alkohol)
 - Schichtarbeit
 - Reisen über Zeitzonen
- Wenn Hypoglykämien eine besonders hohe Eigen- und/oder Fremdgefährdung bedingen
 - Arbeiten an Maschinen
 - Autofahren

Fehlermöglichkeiten bei der CGMS

- Kalibrierung vergessen
- Sensor disloziert, defekt, zu alt (Wechseln vergessen)
- Falscher Wert bei Kalibrierung eingegeben
- Messfehler bei Kalibrierung

Fehlermöglichkeiten und der Umgang mit diesen müssen bei der Auswahl der Indikationen und bei der Einweisung/Schulung der Patienten berücksichtigt werden.

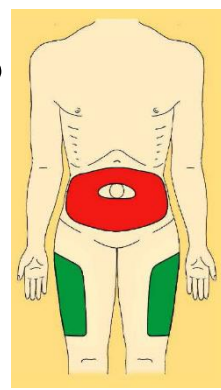
Insulininjektion – wie und wo?

Injektionsorte:

- subkutanes Fettgewebe
- bevorzugt an Bauch und Oberschenkel

Durchführung/Dosierung:

- Insulinspritze:
 - manuell aus Ampulle aufziehen
- Insulin-Pen:
 - Einstellen der Dosis
 - Auslösen der Injektion



Alternativen zur Insulininjektion?

Voraussetzungen:

- Individuell dosierbar, Dosisanpassung jederzeit möglich
- Zuverlässig vorhersagbare Wirkung, geringe Wirkungsschwankung
- Einfach anwendbar, wenig potentielle Fehlerquellen
- Vertretbare Kosten
- Atraumatisch (Indikation: v.a. „Spritzangst“)

Mögliche Alternativen:

- Insulinpflaster (transdermales Insulin): Einzelne Versuche wurden berichtet, bislang kein Produkt auf dem Markt.
- Nasenspray: schlechte Aufnahme des Insulins über Schleimhaut, bislang kein Präparat zur Diabetestherapie vorhanden
- Mundspray: s. Nasenspray
- Inhalierbares Insulin (Lunge): Insulin Exubera ® war kurzzeitig auf dem Markt, wurde jedoch zurückgenommen, hauptsächlich wegen geringer Akzeptanz
- „Schussapparat“: Insulin wird mit hohem Druck durch die Haut gepresst, Entwicklungen vorhanden, bislang kaum Anwendung (schmerzhaft)

Insulinpumpentherapie

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

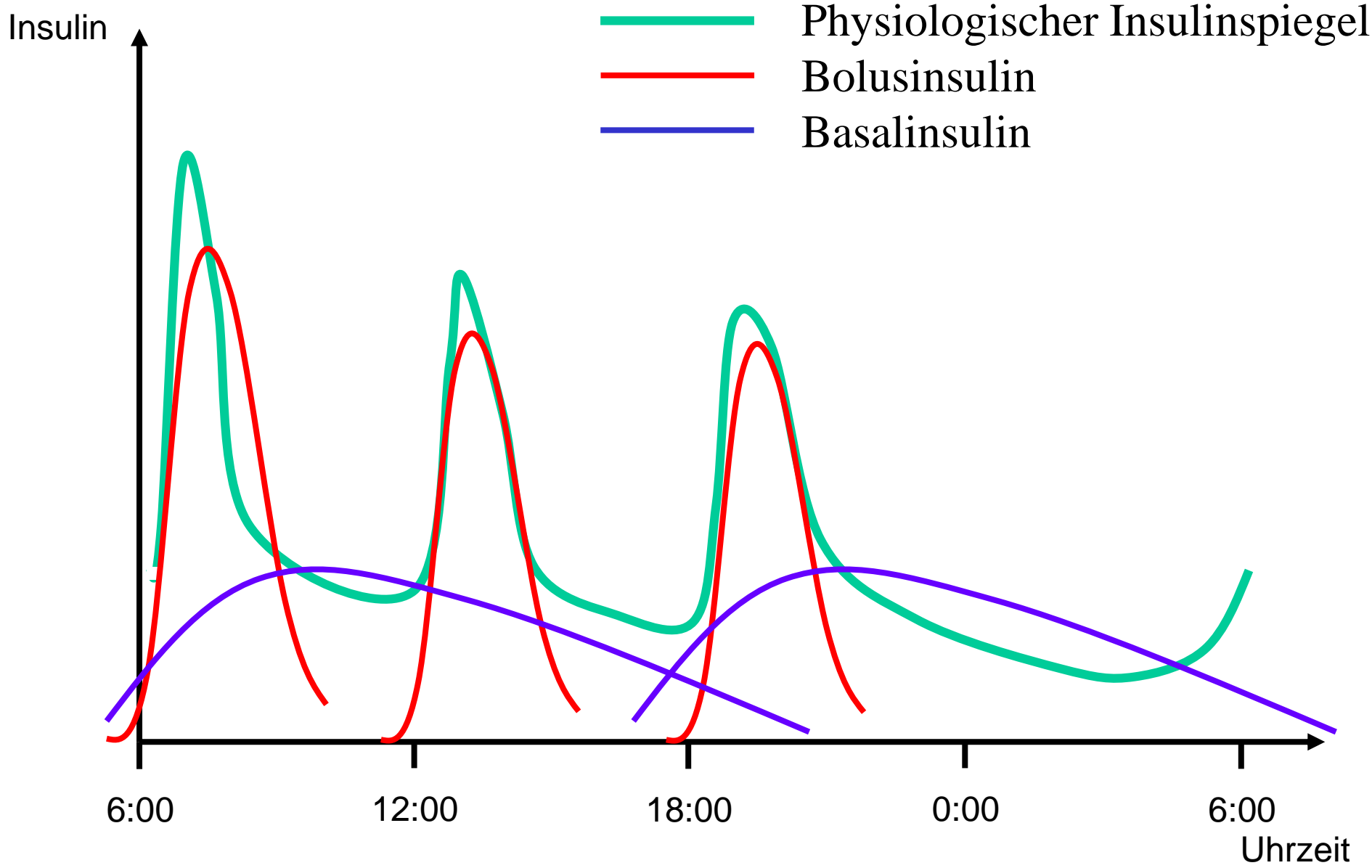


Beispiele für Insulinpumpenmodelle



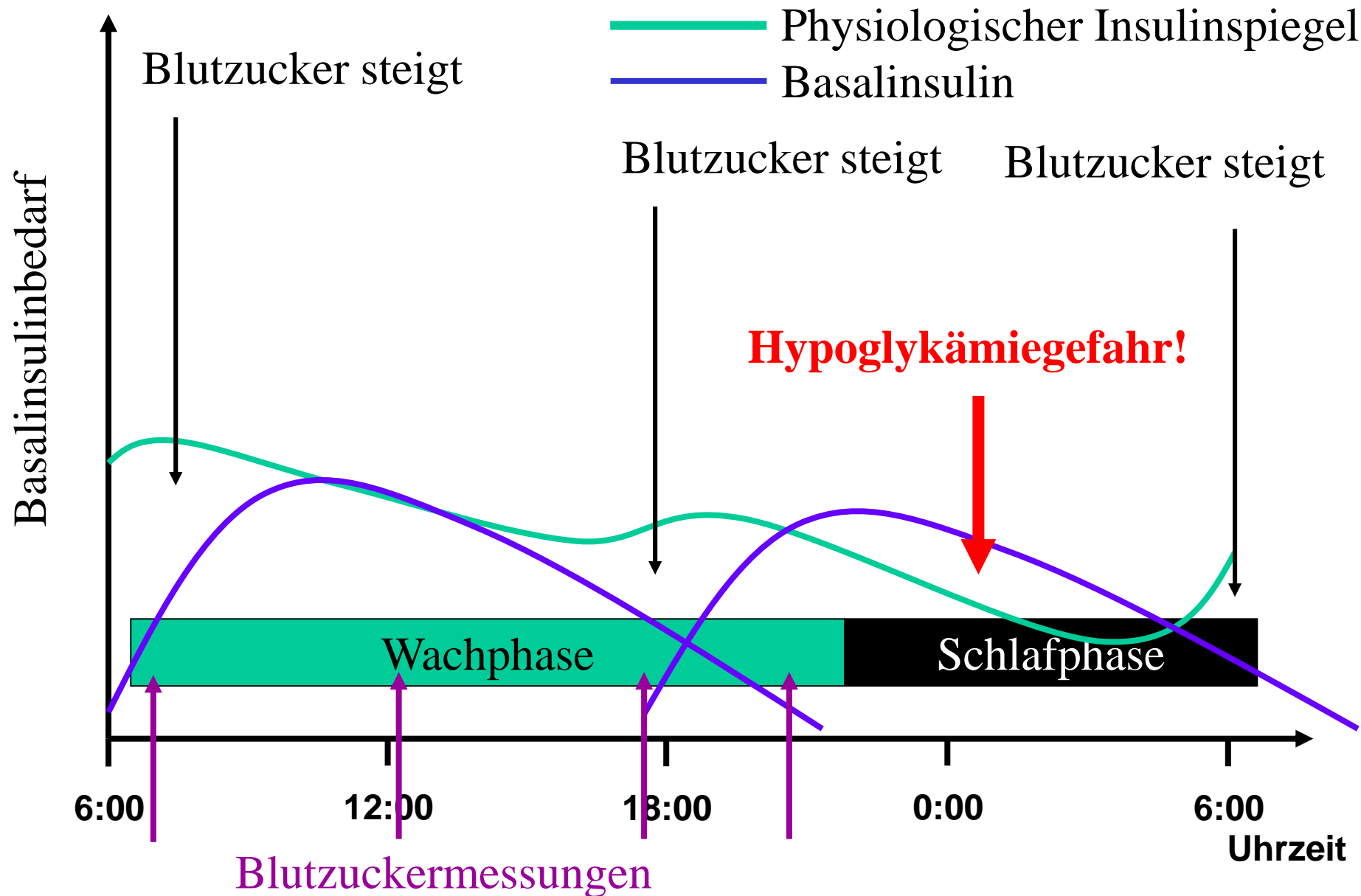
Roche, Medtronic, Ypsomed, Animas

Intensivierte Konventionelle Insulintherapie (ICT)

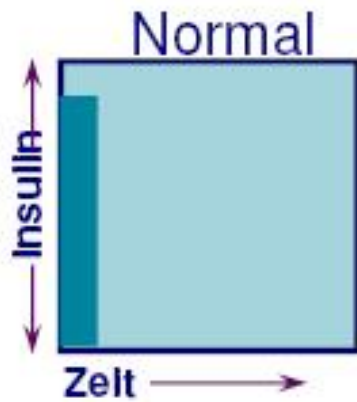


Circadiane Rhythmik des (Basal-) Insulinbedarfs

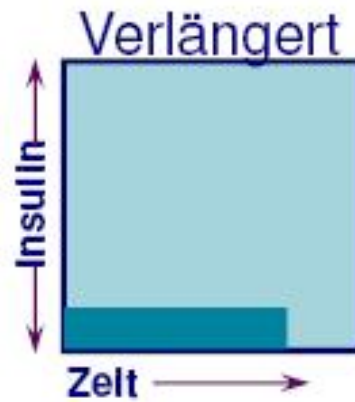
- bedingt durch Circadiane Rhythmik gegenregulatorischer Hormone (Cortisol und Wachstumshormon)



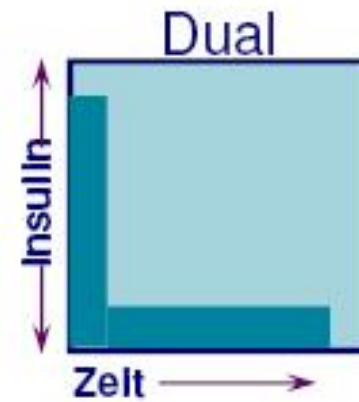
Vorteil der Insulinpumpe bei der Bolusdosierung zur Mahlzeit



Schnell
resorbierbare
KH,
Korrektur



Langsam
resorbierbare
KH



Normal- und
verlängerter
Bolus kombiniert



Häufige Indikationen für die Insulinpumpentherapie

- ICT bei Typ-1-Diabetes führt trotz Anpassung nicht zum angestrebten Therapieziel
- Typ-1-Diabetes und (geplante) Schwangerschaft
- Ausgeprägte Hypoglykämien
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen
- Dawn-Phänomen (Frühmorgendlicher Blutzuckeranstieg durch die circadiane Rhythmik der gegenregulatorischen Hormone)
 - Folge: Hohe bis sehr hohe Nüchternblutzuckerwerte, ausgeprägte morgendliche Insulinresistenz, hohes Risiko für nächtliche Hypoglykämien

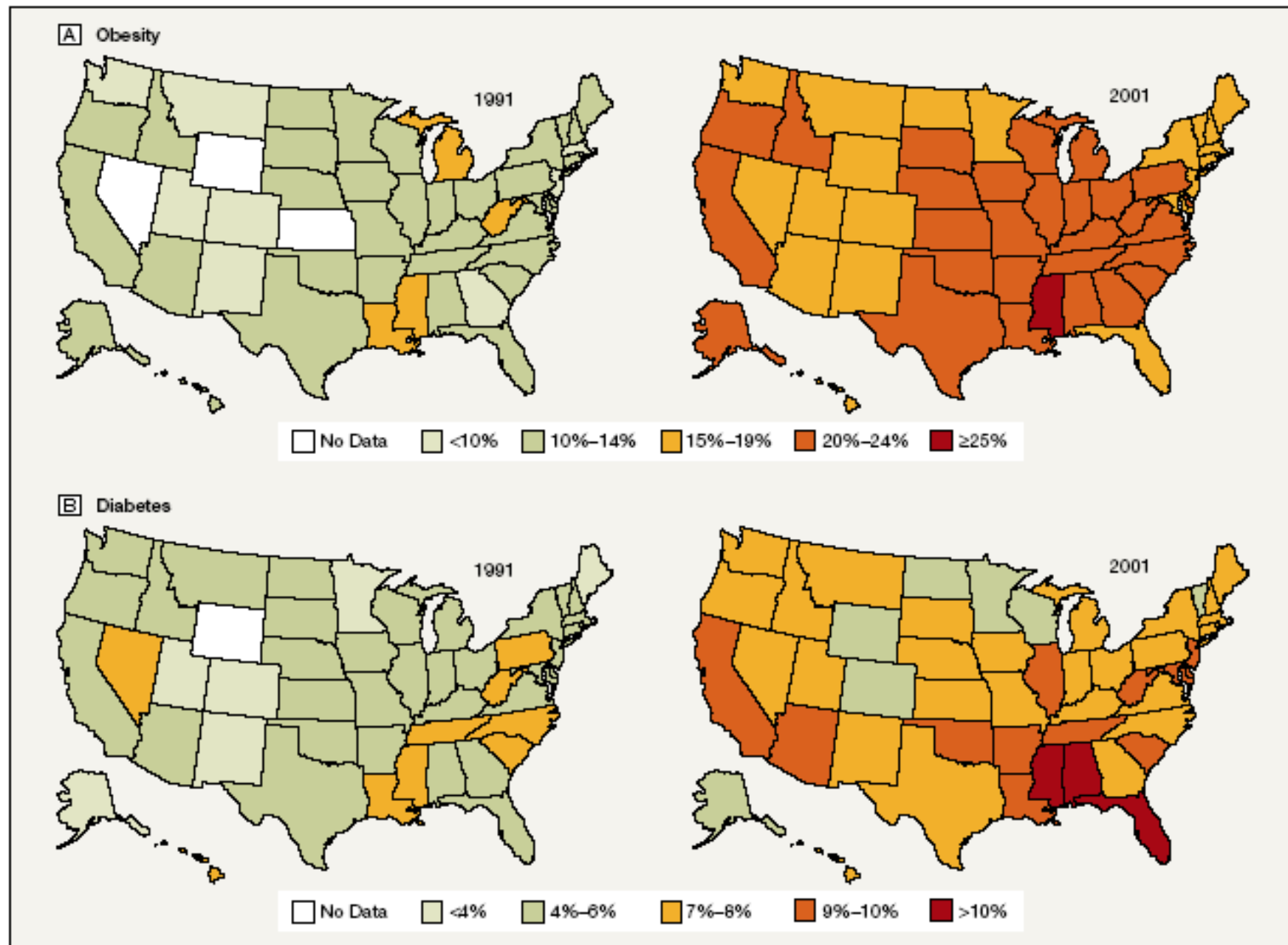
Fehlermöglichkeiten bei der Insulinpumpentherapie

- Falsche Einschätzung bei der Indikationsstellung:
 - Insulinpumpentherapie ist schwieriger als ICT!
 - Schlechte BZ-Einstellung lag an schlechter Patientenmitarbeit
 - Patient war noch nicht ausreichend geschult oder kann es mental nicht besser
- Während der Anwendung:
 - verstopfte oder abgeknickte Nadeln/Schläuche
 - fehlerhafte Befüllung (z.B. Luft, falsches Insulin)
 - Fehlfunktion der Pumpe
 - Falsch ermittelte Basalrate und/oder falscher BE-Faktor
 - alle anderen Probleme einer ICT (Resorptionsproblem bei Lipohypertrophie, ...)

Folgen des Diabetes mellitus

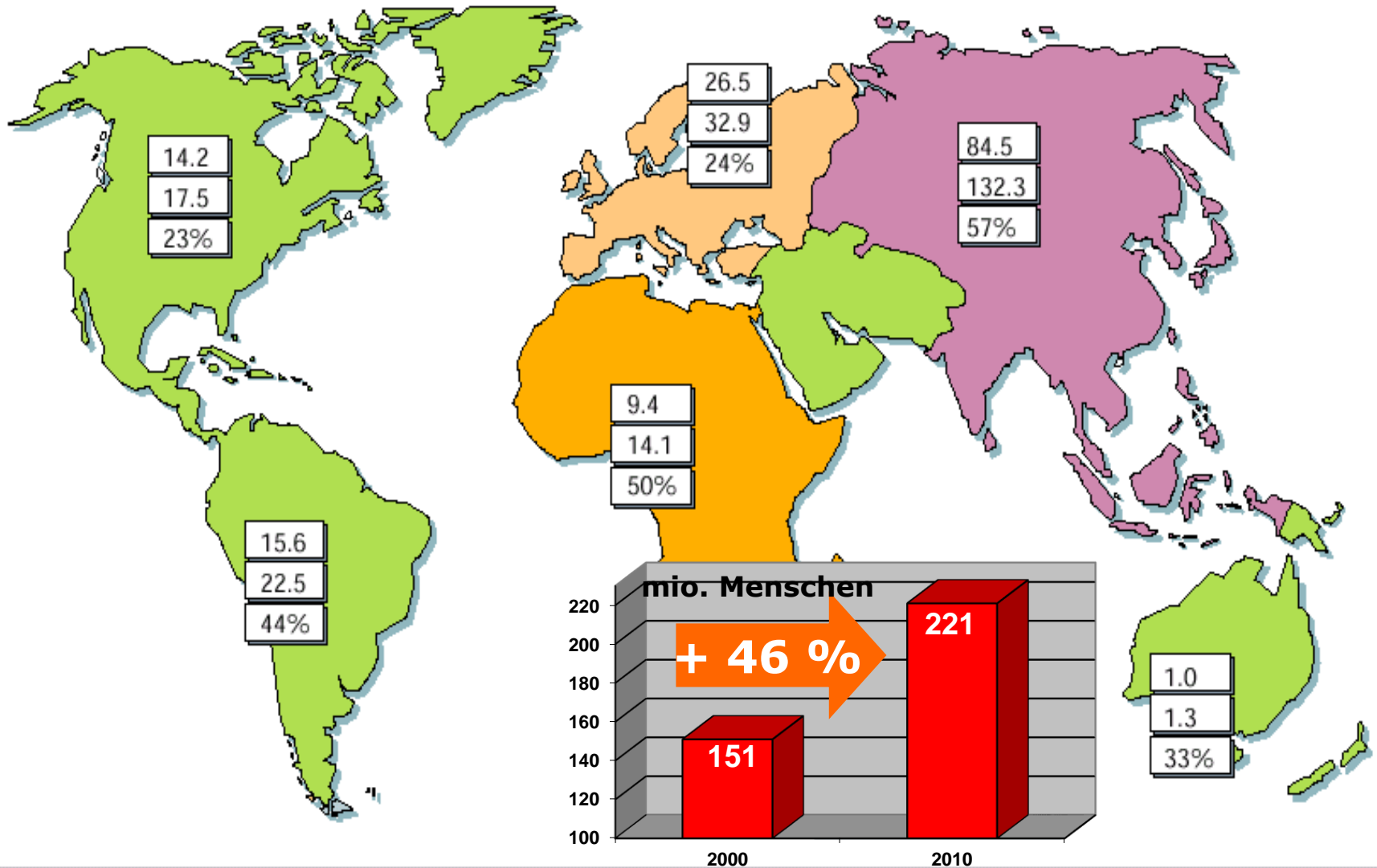
- Global / volkswirtschaftlich
- Individuell

Figure. Prevalence of Obesity and Diagnosed Diabetes Among US Adults, 1991 and 2001



Weltweite Diabeteshäufigkeit 2000 und 2010

(Schätzung der Zunahme aus dem Jahr 2001)



Diabetes und Kosten im Gesundheitswesen

- **Ca. 16 Mrd. € Gesamtkosten pro Jahr**
- Davon ca. 80% für Behandlung von Folgeerkrankungen
- Ca. 220 Mio. € Umsatz für orale Antidiabetika pro Jahr
- Behandlungskosten bei guter Stoffwechselkontrolle ca. 1500.- €/Jahr, bei schlechter Einstellung oft mehr als 3500.- €/Jahr

Pathophysiologie von Komplikationen des Diabetes mellitus

Akute Komplikationen

(treten kurzfristig, d.h. innerhalb von Stunden bis Tagen, ein, wenn der Blutzucker entgleist.

Komplikationen bei zu hohen Blutzuckerwerten bzw. Insulinmangel:

- Ketoazidose
- Hyperosmolares Koma (Hyperglykämisches hyperosmolares Dehydratationssyndrom)

Komplikationen bei zu niedrigem Blutzuckerspiegel bzw.

Insulinüberschuss:

- Hypoglykämie (= Unterzuckerung)
- Schwere Hypoglykämie

Diabetische Ketoazidose

Absoluter Insulinmangel

Überschuss an Glukose-steigernden Hormonen (Glukagon, Katecholamine, Cortisol, Wachstumshormon)

Leber, Skelettmuskel, ...

Glukoseverwertungsstörung
(+ Fettverwertungsstörung)

Leber

Bildung von Ketonkörpern
(saure Stoffwechsellendprodukte)

Fettgewebe

Freisetzung von Fettsäuren

Niere: Glukosurie,
Osmotische Diurese

Flüssigkeitsverlust/
Exsikkose

Hyperglykämie

Metabolische Azidose
= Übersäuerung des Blutes

Diabetische Ketoazidose

Symptome

- Polyurie (vermehrte Urinausscheidung), Durst, Polydipsie (vermehrte Trinkmenge)
- Übelkeit, Erbrechen
- Bauchschmerzen
- „Kussmaul‘sche-Atmung“ (tief und schnell)
- Atemnot (subjektiv)
- Tachykardie (schneller Puls), Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Exsikkose („Austrocknung“)
- Sehstörungen (durch Flüssigkeitsmangel im Auge)
- Acetongeruch der Atemluft („fruchtig“)
- Bewusstseinsstörungen: Lethargie, Verwirrtheit, Koma

Ohne Behandlung: Kreislaufversagen, Nierenversagen, ..., Tod

Diabetische Ketoazidose

Auslöser

Erstmanifestation des Diabetes mellitus (häufig, Typ 1 Diabetes)

Compliance-Probleme, Behandlungsfehler, u.ä.

- Absetzen einer Insulintherapie
- Funktionsstörungen von Insulinpumpen
- Drogenabusus

Schwere Allgemeinerkrankungen

- Schwere Infektionen (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Gastroenteritis, Sepsis)
- Herzinfarkt, Schlaganfall, Mesenterialischämie

Geänderte Lebensumstände

- Größere Gewichtszunahme
- Schwangerschaft
- Medikamente (z.B. Cortison)

Hyperosmolares Koma

(= Hyperglykämisches, Hyperosmolares Dehydratationssyndrom)

Relativer Insulinmangel

~~Überschuss an Glukose-steigernden Hormonen (Glukagon, Katecholamine, Cortisol, Wachstumshormon)~~

Leber, Skelettmuskel, ...

Glukoseverwertungsstörung

~~(+ Fettverwertungsstörung)~~

~~Leber~~

~~Bildung von Ketonkörpern (saure Stoffwechselendprodukte)~~

Fettgewebe

Freisetzung von Fettsäuren

Niere: **Glukosurie, Osmotische Diurese**

Exsikkose

Hyperglykämie

~~Übersäuerung des Blutes~~

Hyperosmolares Koma

Symptome

- Polyurie, Durst
- Tachykardie, Hypotonie
- Ausgeprägte Exsikkose
- Sehstörungen
- Vigilanzstörungen: Lethargie, Verwirrtheit, Koma

Ohne Behandlung: Kreislaufversagen, Nierenversagen, ..., Tod

Symptome, die normalerweise fehlen:

- (Durst), Polydipsie
- Übelkeit, Erbrechen
- Bauchschmerzen, akutes Abdomen („Pseudoperitonismus“)
- (Belastungs-) Dyspnoe
- „Kussmaul-Atmung“ (tief und schnell)
- Acetongeruch der Atemluft („fruchtig“)

Hyperosmolares Koma

Auslöser

Erstmanifestation des Diabetes mellitus (selten, Typ 2 Diabetes)

Compliance-Probleme, Behandlungsfehler, u.ä.

- Absetzen einer Insulintherapie
- Funktionsstörungen von Insulinpumpen
- Drogenabusus

Schwere Allgemeinerkrankungen

- Schwere Infektionen (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Gastroenteritis, Sepsis)
- Herzinfarkt, Schlaganfall, Mesenterialischämie

Geänderte Lebensumstände

- Größere Gewichtszunahme
- Schwangerschaft
- Medikamente (z.B. Cortison)

Schwere Hypoglykämie

Symptome/Befunde:

- BZ < 50 mg/dl (meist < 40) und schwere Bewusstseinsstörung
- Meist rascher Beginn der Bewusstseinsstörung (Min. bis 1h)
- Vorausgehend Warnsymptome (Schwitzen, Zittern, Schwäche, Tachykardie (=schneller Puls), Palpitationen (=Herzklopfen), Hunger, Übelkeit, Angst, Sprach-, Seh- und Konzentrationsstörungen, Aggressivität, Müdigkeit)

Ursachen:

- Insulinüberdosierung
- Sulfonylharnstoffe (z.B. Euglucon), v.a. bei Niereninsuffizienz
- Selten: Alkohol, Insulinom, Leberversagen, ...

Symptome der Hypoglykämie

Autonome Symptome

„Adrenerg“

- Zittern
- Herzklopfen
- Übelkeit
- Frösteln
- (Angst)

„Cholinerg“

- Schwitzen
- Hunger
- Schwäche
- Traurige/
Weinerliche
Stimmung

Neuroglykopene Symptome

- Doppelbilder
- Verschwommensehen
- Sprechschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit
- Müdigkeit
- Konzentrationsstörung
- Konfusion/Verwirrtheit
- Angst
- Taubheit der Lippen

Chronische Komplikationen (=Folgeerkrankungen) des Diabetes mellitus

Langsam fortschreitende Schädigungen von Geweben und Organen, die bei unbehandeltem oder nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus durch erhöhte Blutzuckerwerte bzw. unzureichende Stoffwechselkontrolle ausgelöst werden.

Chronische Komplikationen des Diabetes mellitus

Mikrovaskuläre Komplikationen (Schädigung von kleinen Blutgefäßen mit Funktionsstörungen in den betroffenen Organen/Geweben):

- Diabetische Nephropathie (Nierenerkrankung)
- Diabetische Retinopathie (Retina = Netzhaut des Auges)
- Diabetische Polyneuropathie (Schädigung von Nervenfasern)
- Diabetisches Fußsyndrom

Makrovaskuläre Komplikationen, Arteriosklerose (Schädigung von großen Blutgefäßen mit Funktionsstörungen in den betroffenen Organen/Geweben):

- Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Chronische Komplikationen des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 1:

Überwiegend mikrovaskuläre Komplikationen, weniger makrovaskuläre Komplikationen

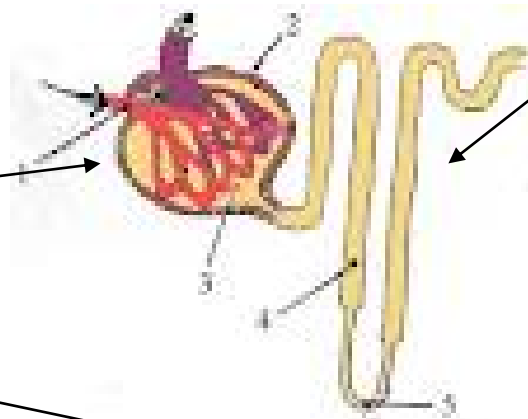
Diabetes mellitus Typ 2 (und metabolisches Syndrom):

Sowohl makrovaskuläre Komplikationen als auch mikrovaskuläre Komplikationen

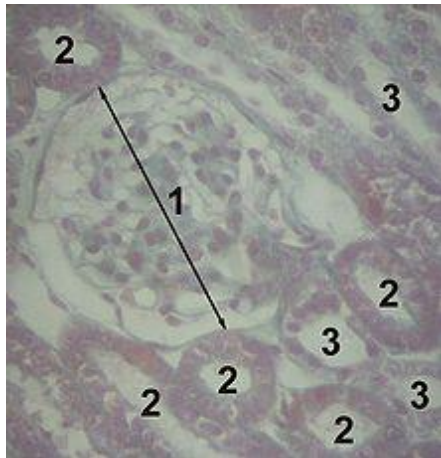
Mikrovaskuläre Komplikationen – Diabetische Nephropathie

Funktionseinheiten der Niere
(Nephron):

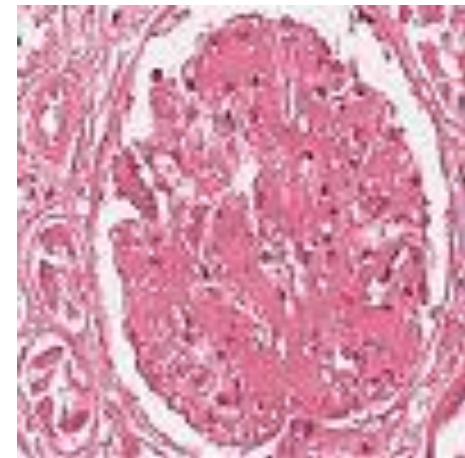
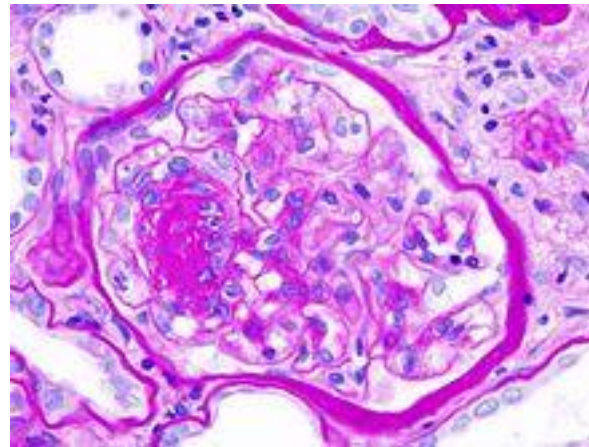
Glomerulus
(„Filtereinheit“)



Tubulus
↓
Sammelrohre
↓
Nierenbecken

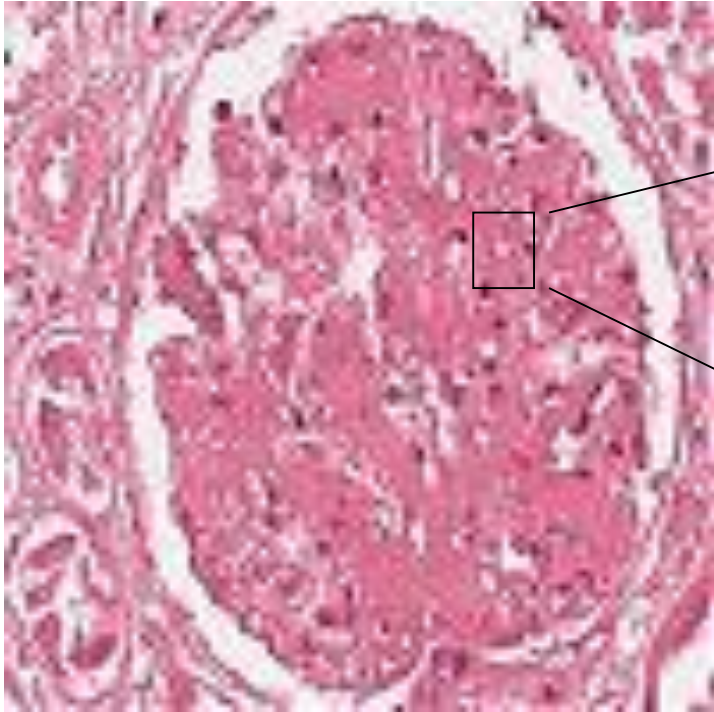


gesund

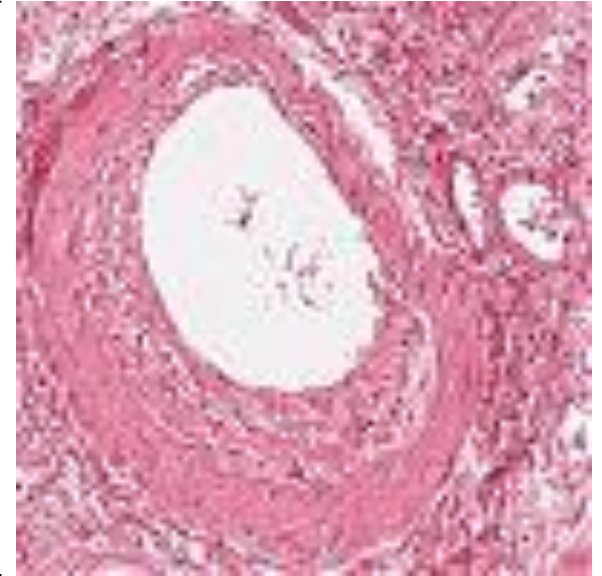


Diabetische Nephropathie
(„Glomerulosklerose“)

Mikrovaskuläre Schädigung



Glomerulosklerose



Arteriolosklerose
(Wandverdickung von
kleinen Arterien mit zunehmender
Einengung des Lumens bis zum
vollständigen Verschluss)

Diabetische Nephropathie

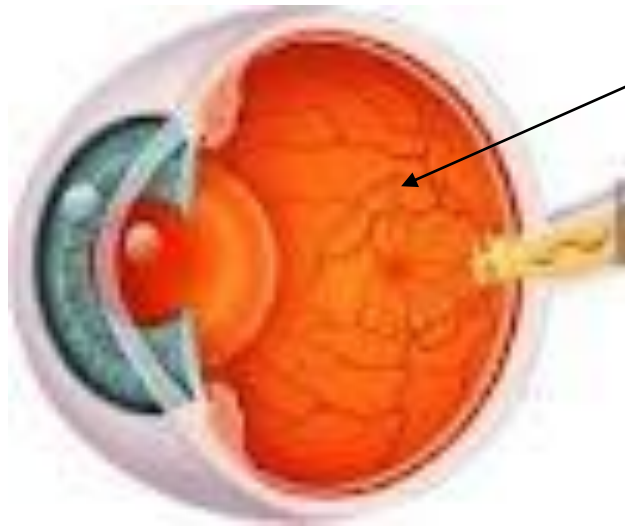
Fortschreitende Nierenfunktionsstörung („Chronische Niereninsuffizienz“):

- Defekt des Filters: Erhöhte Eiweißausscheidung
- Funktionsverlust von Filtereinheiten: Abnahme der Entgiftungsleistung der Niere, Anstieg der Nierenwerte im Blut.
- Versagen der Nierenfunktion: Abnahme der Urinproduktion, Urämie (= „Vergiftung“ durch fehlende Ausscheidung von Giftstoffen durch die Niere)

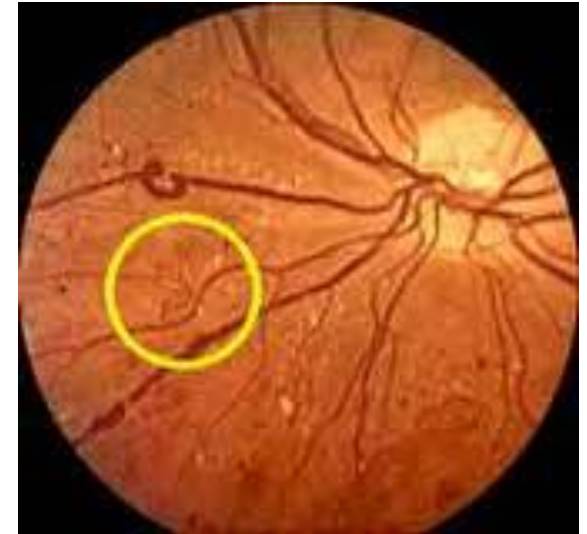
➔ Tod oder

- Dialyse
- Nierentransplantation

Diabetische Retinopathie



Netzhaut
(„Augenhintergrund“)



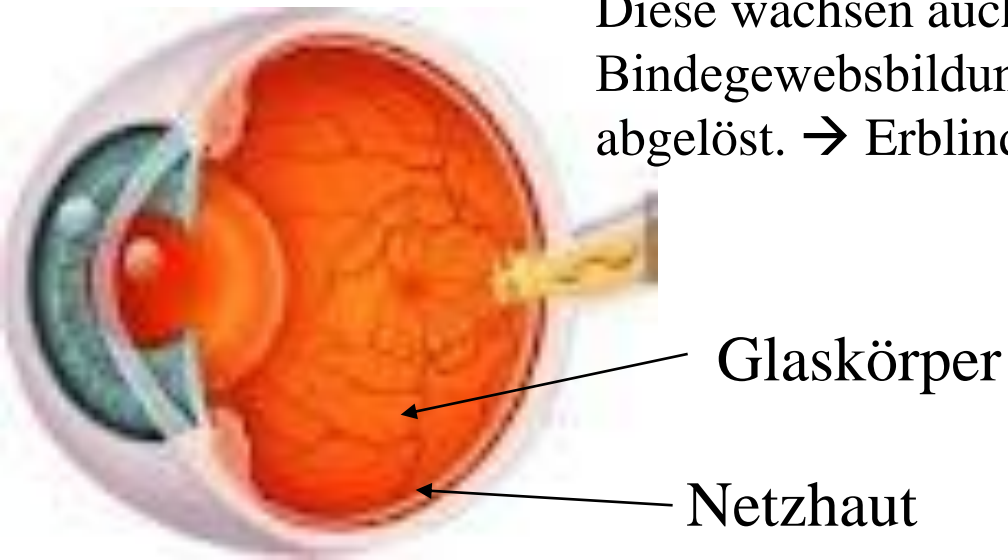
Normalbefund



Diabetische Retinopathie

Diabetische Retinopathie

Form/Stadium	Pathomechanismus/Folgen
Nichtproliferative DRP	Kleine Gefäße transportieren zu wenig Blut Blutgefäße werden „brüchig“, bekommen Aneurysmen (umschiebene Erweiterungen), kleine Einblutungen, Flüssigkeitsaustritt, Lipideinlagerungen
Diabetische Makulopathie	O.g. Veränderungen im Bereich der Makula (Bereich des schärfsten Sehens) verbunden mit Sehstörungen
Proliferative Retinopathie	Durch die Minderdurchblutung der Netzhaut kommt es zu lokaler Schädigung der Nervenfasern, es werden Stoffe gebildet, die zur Neubildung von Blutgefäßen führen. Diese wachsen auch in den Glaskörper ein, induzieren Bindegewebsbildung, durch „Zugkräfte“ wird die Netzhaut abgelöst. → Erblindung



Diabetische Neuropathie

= peripher symmetrische sensible Polyneuropathie

An den Zehen/Vorfuß beginnende, „aufsteigende“ Gefühlsstörung

- Minderung des Vibrationsempfinden
- Verlust des Tastsinns
- Abnahme des Schmerzempfindens

Diabetisches Fußsyndrom

Ursachen:

- Mikroangiopathie des Fußes (einschließlich der Haut, Muskulatur, Nervenfasern, Knochen, Gelenke)
- Diabetische Neuropathie
- Wundheilungsstörungen durch Minderdurchblutung und schlechte Stoffwechseleinstellung

Folgen:

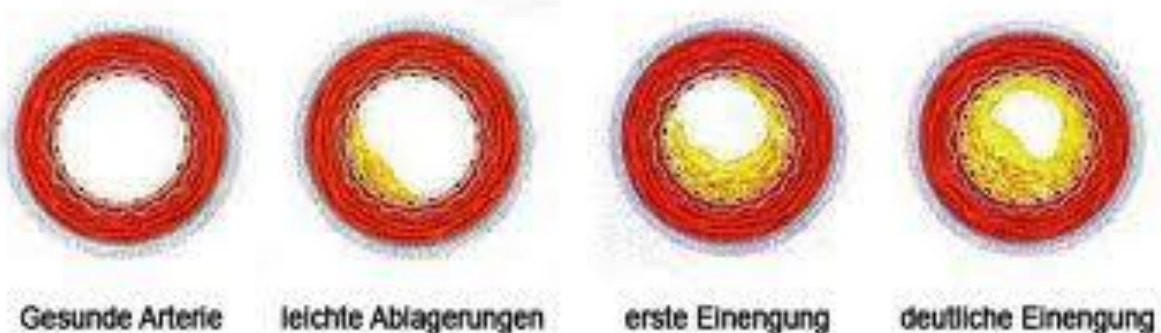
- Überbelastung (fehlender Schmerz)
- Erhöhte Gefahr kleiner Verletzungen
- Fehlende „Reparatur“ von Verletzungen
- Bildung offener Stellen (Ulcus, Ulcera, „Malum perforans“) an mechanisch beanspruchten Arealen
- Charcot-Fuß (Abbau von Knochensubstanz und Knochenbrüche)

Makrovaskuläre Komplikationen

Ursache/Mechanismus: Atherosklerose (Arteriosklerose)

Faktoren, die zur Atherosklerose beitragen:

- Erhöhte und ungünstig verteilte Blutfettwerte
 - Erhöhtes LDL-Cholesterin
 - Erhöhte Triglyceride
 - Vermindertes HDL-Cholesterin
- Bluthochdruck
- Erbliche Faktoren
- Lokale Faktoren: Entzündung, oxidativer Stress
- Rauchen/Nikotin
- u.a.



Makrovaskuläre Komplikationen

1. Koronare Herzerkrankung (Atherosklerose der Herzkranzgefäße):
 - Akuter Gefäßverschluss: Herzinfarkt
 - Chronische Minderdurchblutung mit Herzmuskelschwäche
2. Zerebrovaskuläre Insuffizienz (Atherosklerose der Hirngefäße):
 - Akuter Gefäßverschluss: Ischämischer Insult („Schlaganfall“)
 - Chronische Minderdurchblutung (z.B. nach mehreren Schlaganfällen) mit Demenzentwicklung
3. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):
 - „Schaufensterkrankheit“
 - Verengung/Verschluss von Becken-/Beinarterien mit Minderdurchblutung der Beine
 - Schmerzen beim Gehen
 - Teilweiser/kompletter Verlust des Beines