

Diabetes - Komplikationen

Emanuel Christ

Universitätspoliklinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Metabolismus

Universitätsspital Basel

Lernziele

- Pathophysiologie: Chronische Komplikationen
 - Makrovaskuläre und mikrovaskuläre
 - Manifestation, Ursachen
- Pathophysiologie: Akute Komplikationen
 - Diabetische Ketoazidose, hyperglykämes, hyperosmolares Koma
 - Hypoglykämie: Ursachen und Symptome

Weshalb wird der Diabetes behandelt ?

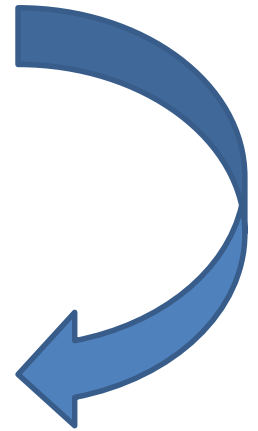
- Komplikationen

- Akute

- Diabetische Ketoazidose
 - Hyperosmolare Entgleisung
 - Hypoglykämie

- Chronische

- Makrovaskuläre: KHK, PAVK, CVI
 - Mikrovaskuläre: Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie (periphere/autonome)



- Welche Komplikationen kommen vorwiegend beim Diabetiker vor ?
Konsequenz ?
- Welche Komplikation ist Killer No 1 beim Diabetiker ? Wie viel höher ist das Risiko ?

Weshalb wird der Diabetes behandelt ?

Predominant Insulin-Mangel
(Typ 1 Diabetes)

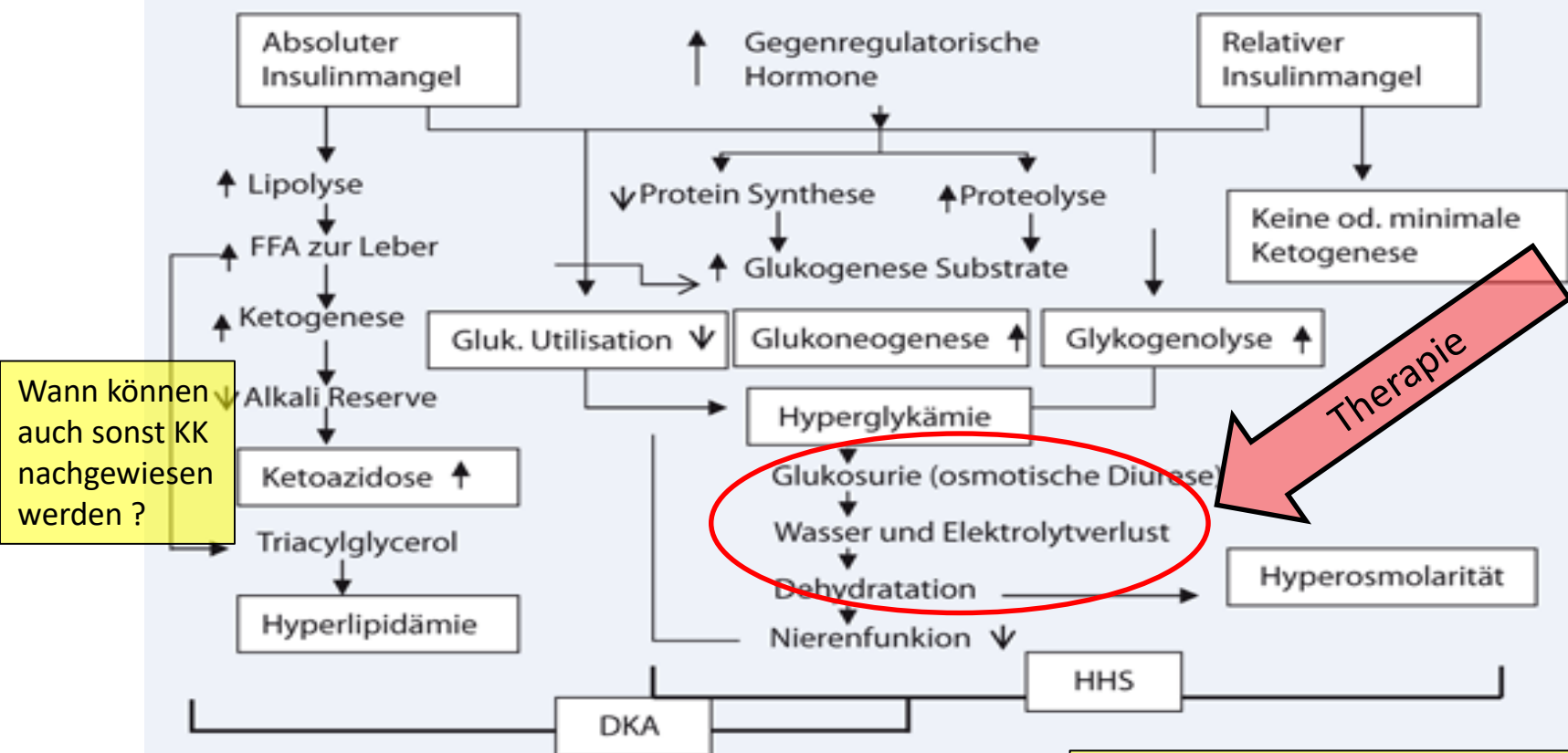
Lebensnotwendig
wg. akuter metabolischen
Entgleisung

Predominant Insulin-Resistenz
(Typ 2 Diabetes)

Lebensnotwendig
wg. chronischen Langzeit-
komplikationen

Akute Komplikationen: Pathophysiologie der ketoazidotischen und hyperosmolaren Entgleisung

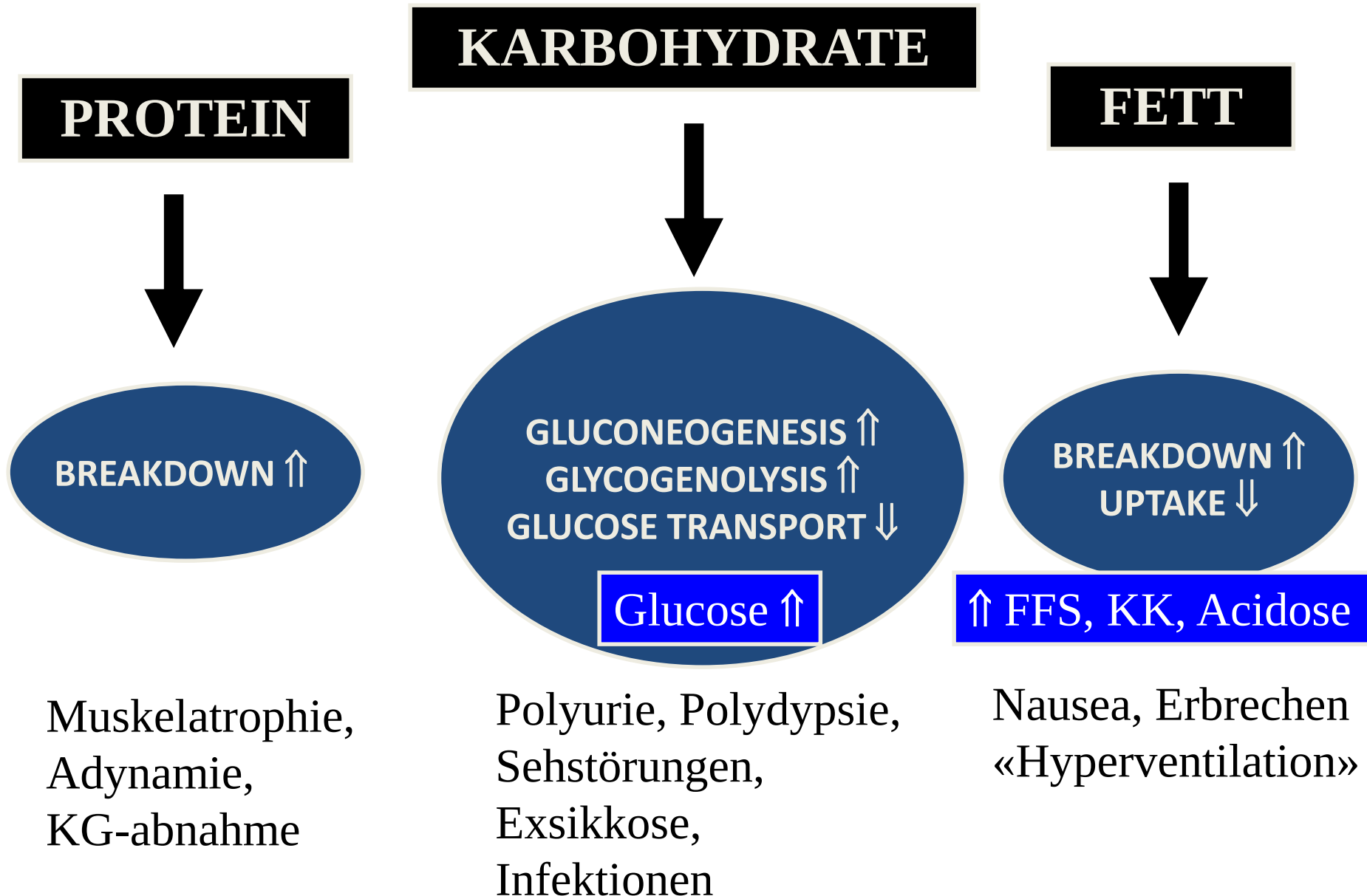
Glucose: v.a. im KL; weniger im Gewebe



Eher Typ 1 Dm, weshalb?

Eher Typ 2 Dm, weshalb?

Akute Komplikation – abs/rel. Insulinmangel



Insulin – Mangel

«Kataboler Zustand»



Insulin ist ein
Anabolikum

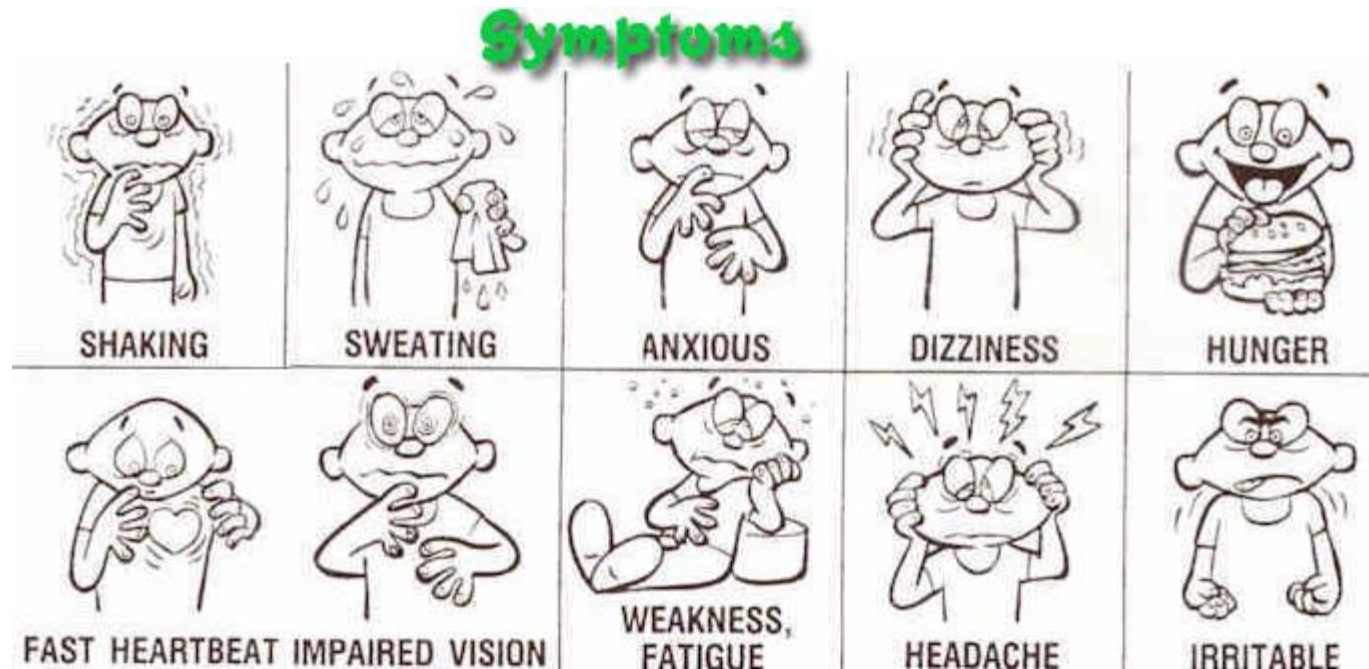
Akute Komplikation: Hypoglykämie

Definition ?

Perspektive «Zucker»

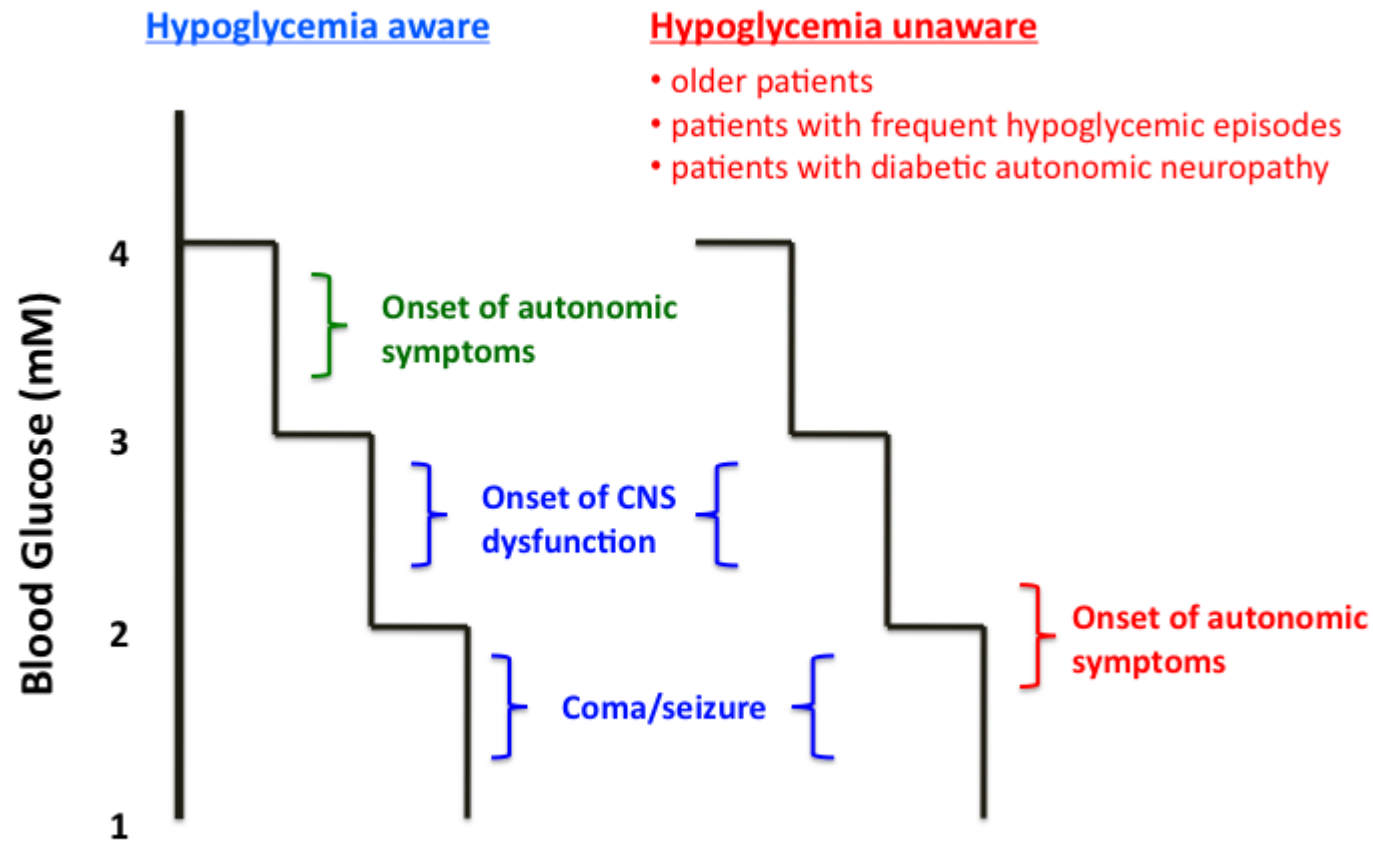
Perspektive «Insulin»

Symptome der Hypoglykämie



Weshalb diese Symptome ?

Hypoglykämie: Symptome in Abhängigkeit vom Glucosespiegel



Adapted from Holt & Hanley, 2007

Hypoglycaemia - Ursachen

Insulin-Sensitizer alleine verursachen keine Hypoglykämie

Glucophage[®], Metfin[®], Actos[®]

Die neuen Antidiabetika verursachen alleine selten Hypoglykämien

GLP-1 Analoga: Byetta[®], Victoza[®], DDP-IV Antagonist: Januvia[®], Galvus[®], SGLT-2 Transport Inhibitoren; Invokana[®] etc.

Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide verursachen Hypogl.

Insulatard, Actrapid, Lantus, Levemir, Novorapid, Humalog, Humira,...

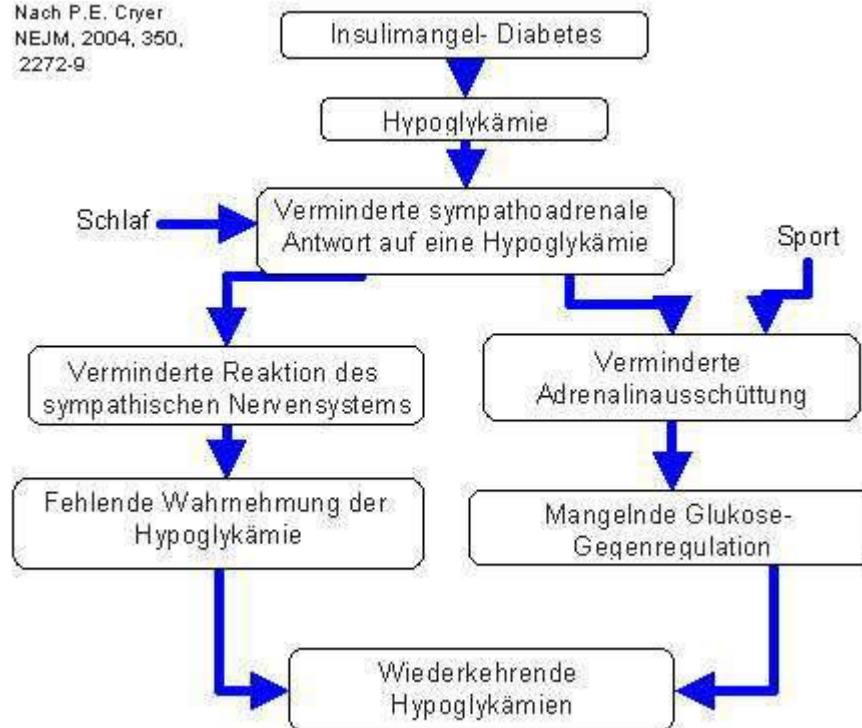
Novonorm[®], Diamircron[®], Amaryl[®], Daonil[®]...

Hypoglykämie – seltene Ursachen

- Schwere Leber-Insuffizienz (schwere Krankheit)
 - Weshalb?
- Autonomie
 - Insulinom
- Mangel an Gegenspieler
 - Cortisol
 - Wachstumshormon (Kind)

Akute Komplikation: rezidivierende Hypoglykämie

Nach P.E. Cryer
NEJM, 2004, 350,
2272-9



«Gewöhnung»: Schwelle für das Auftreten der Symptome sinkt

Hypoglykämie - Therapie



**Rasch wirksamer Zucker
(hoher glykämischer Index)**

- Würfelzucker (4-5 Stück $\cong$ 15-20g)
- Orangensaft, Cola (1.5-2 dl $\cong$ 15-20g)



Im Zweifelsfalle:

Zucker

Zusammenfassung

- Akute Komplikation – meist Therapie assoziiert
 - Hypoglykämie
 - Erklärung der Symptome
 - Erniedrigung der Schwelle bei rez. Hypoglykämien
 - Medikamente, die Hypoglykämie verursachen
- Akute Komplikationen – rel./abs. Insulinmangel
 - Ketoazidose (komplexe metabolische Störung mit erhöhter Lipolyse, meist bei absoluten Insulinmangel)
 - Hypersomolar (Lipolyse nicht massiv erhöht, meist bei relativem Insulinmangel; Volumendepletion - freies Wasser - im Vordergrund)
 - Bei beiden: Volumenverlust



1919. 80. Südpole Garten

Diabetes: Complications

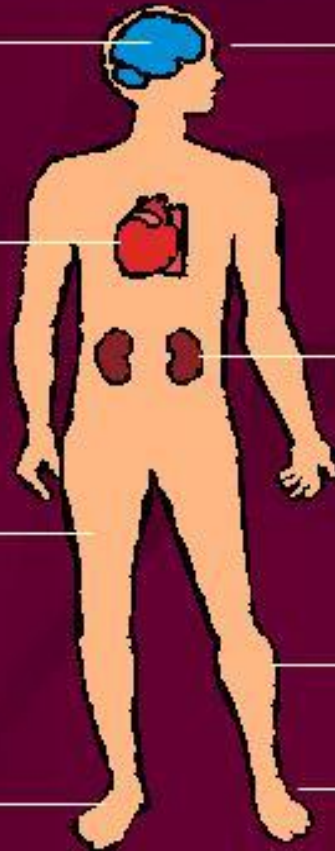
Macrovascular

Stroke
30-40%

Heart disease and
hypertension
70-80%

Peripheral
vascular disease
30-40%

30-40%
Foot problems



Microvascular

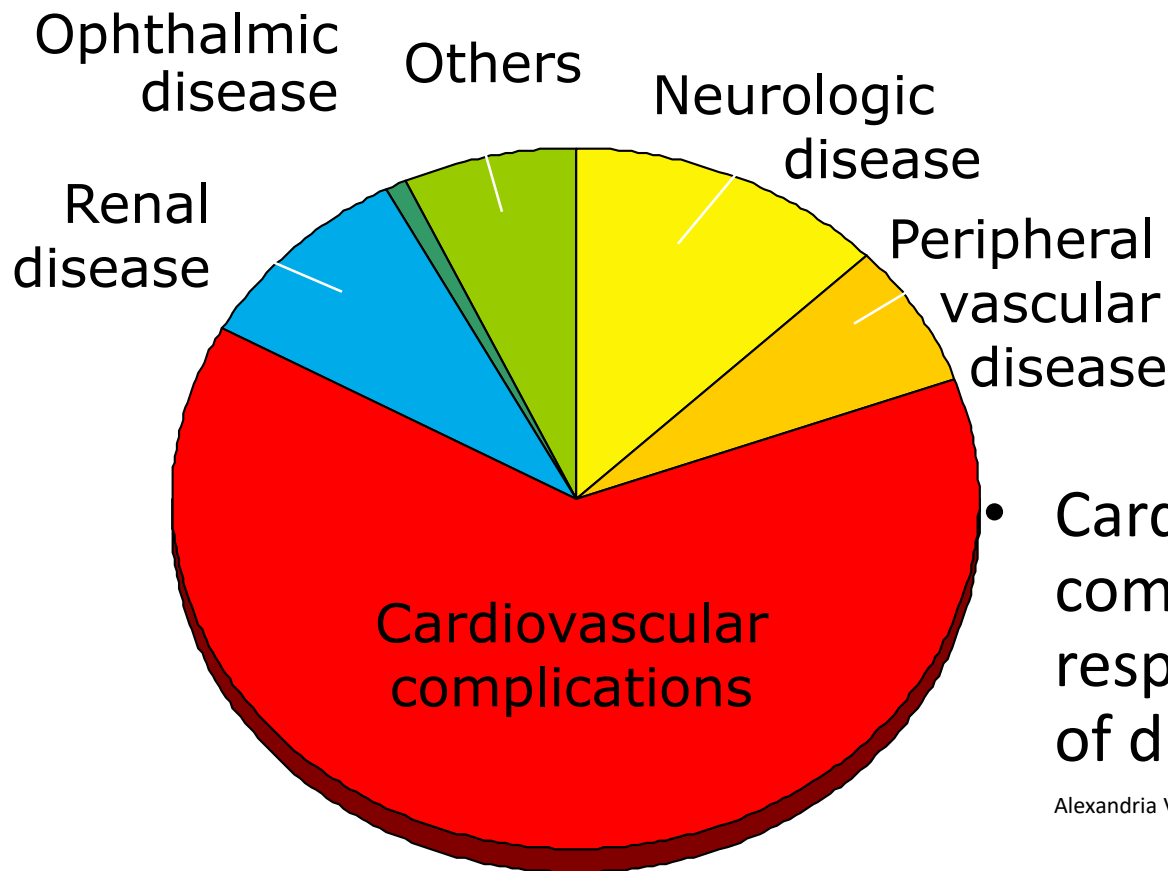
Diabetic eye disease
(retinopathy and cataracts)
10-20%

Renal disease
30-40%

Neuropathy
30-40%

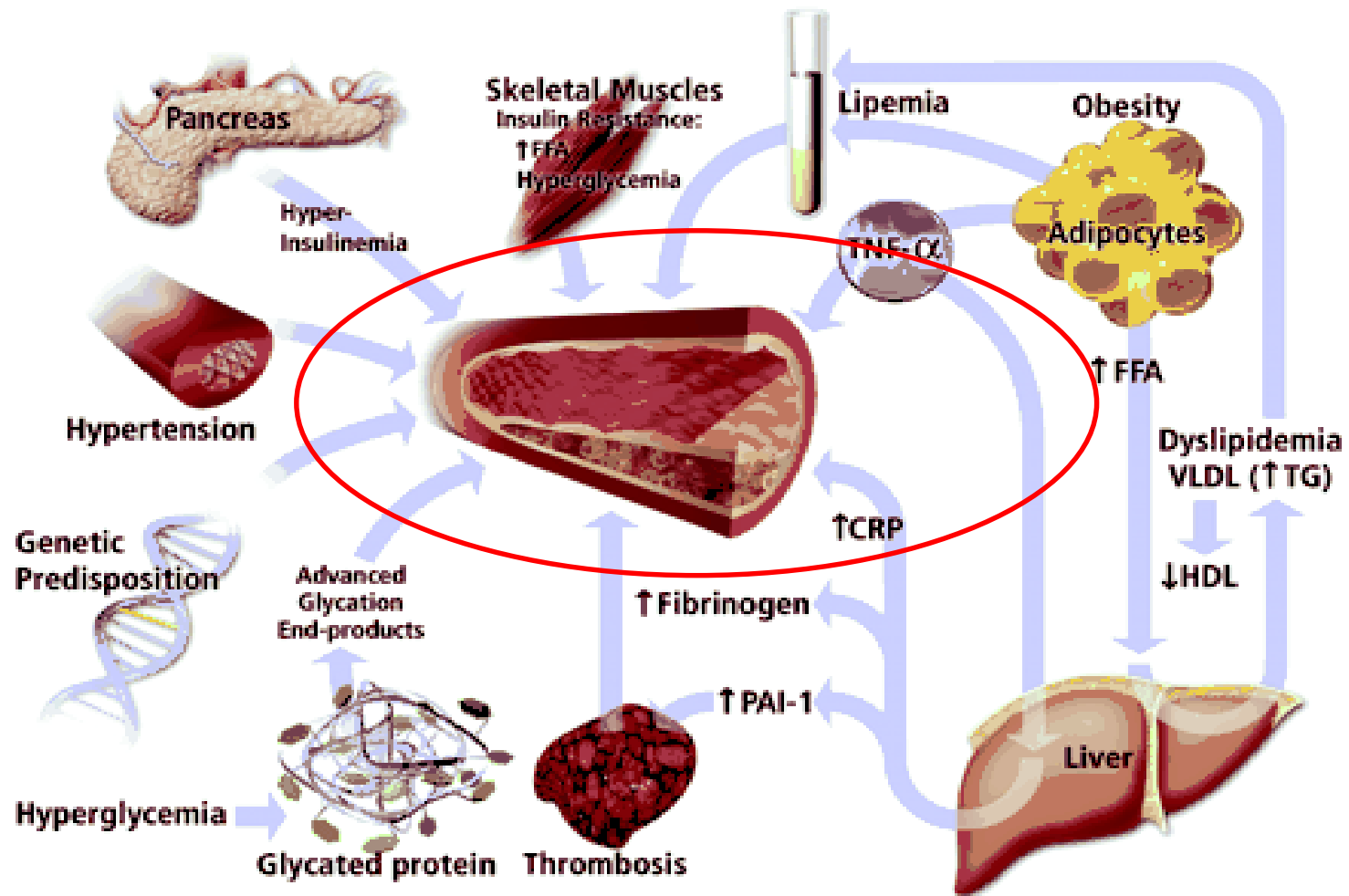
Foot problems

Cardiovascular Complications in Diabetes - COSTS

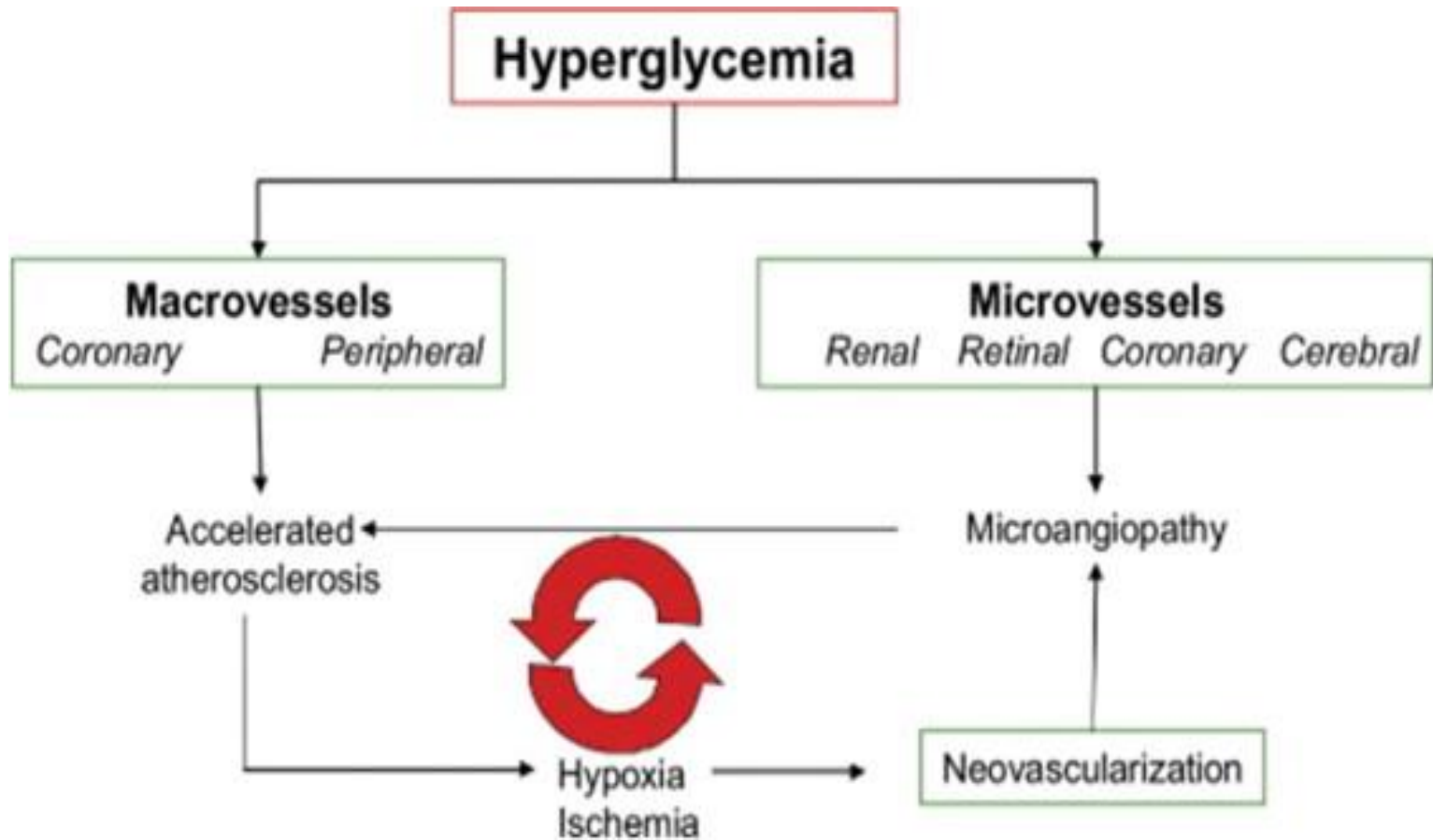


- Cardiovascular complications are responsible for the majority of diabetes-related costs

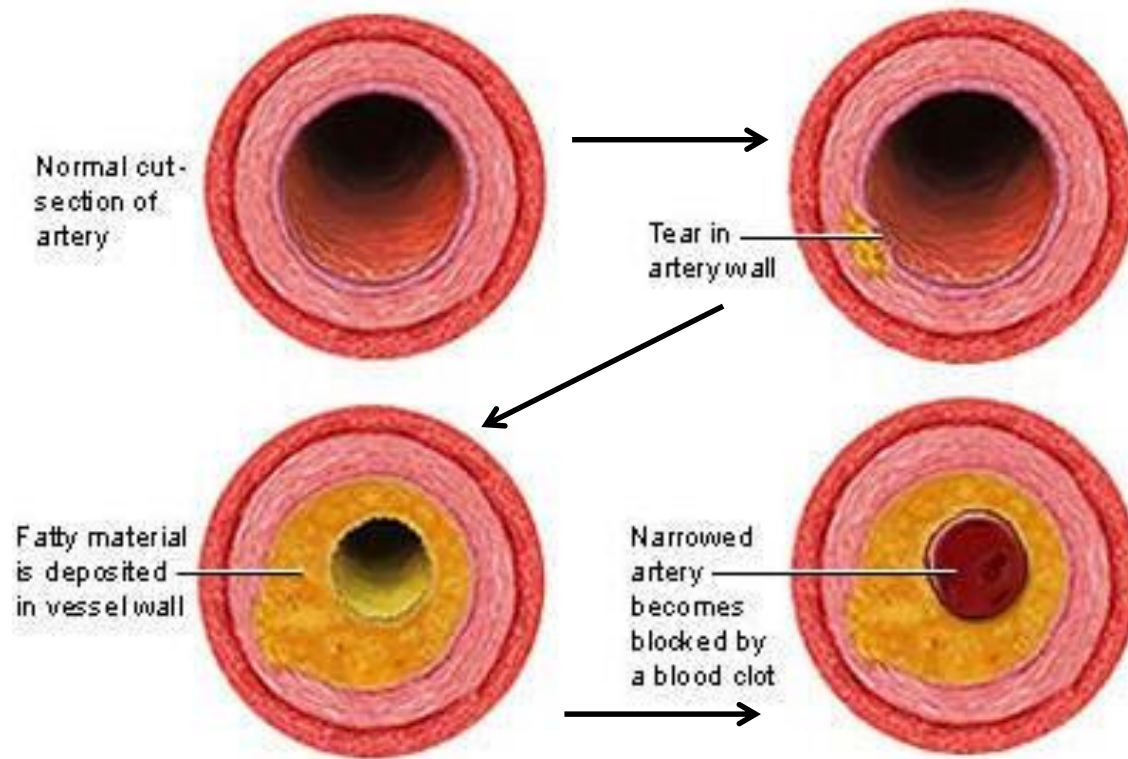
Chronische Komplikationen - Pathophysiologie



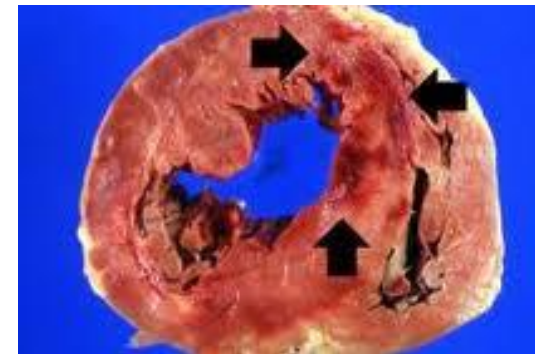
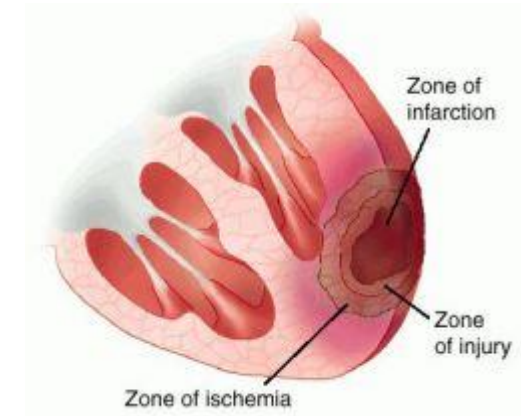
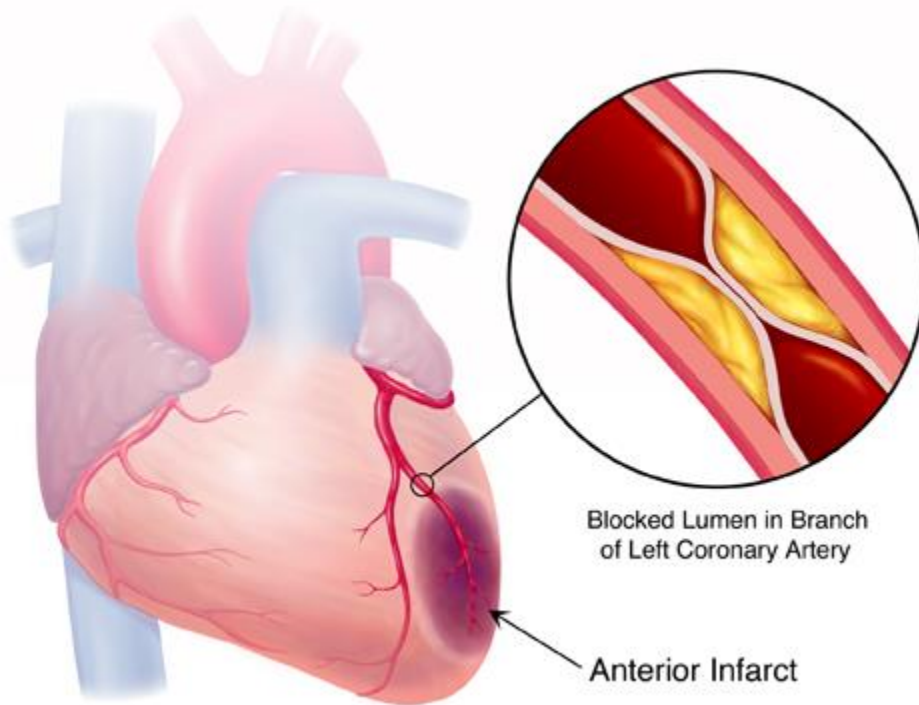
Chronische Komplikationen - Pathophysiologie



Chronische Komplikationen - Pathophysiologie



Chronische Komplikationen Infarkt (KHK)

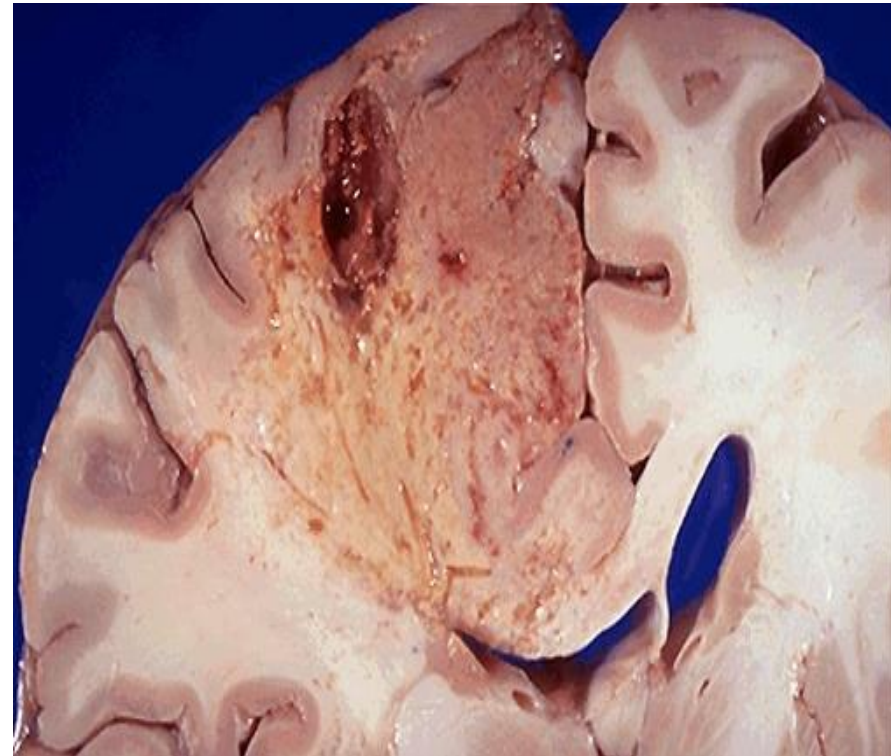


Definition des Infarktes?
Konsequenz des Infarktes ?

KHK bei Diabetes

- Risiko x 2-4
- Tritt früher altersmässig auf
- Frauen verlieren die prämenopausale Protektion
- Höhere Mortalität der KHK
- Höhere Komplikationsrate
- Ganz allgemein: Killer No 1 für diabetische Patienten.

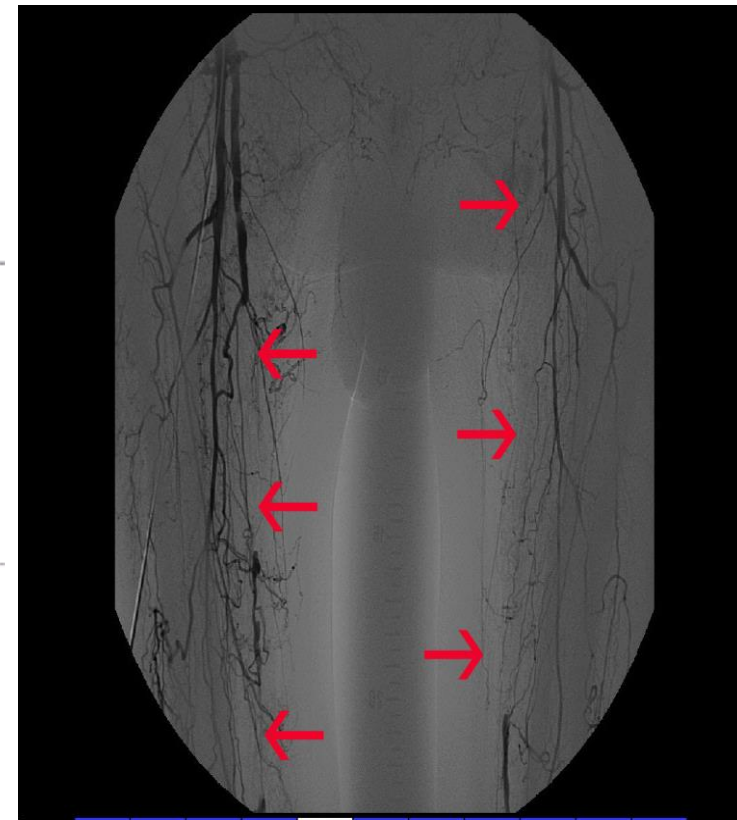
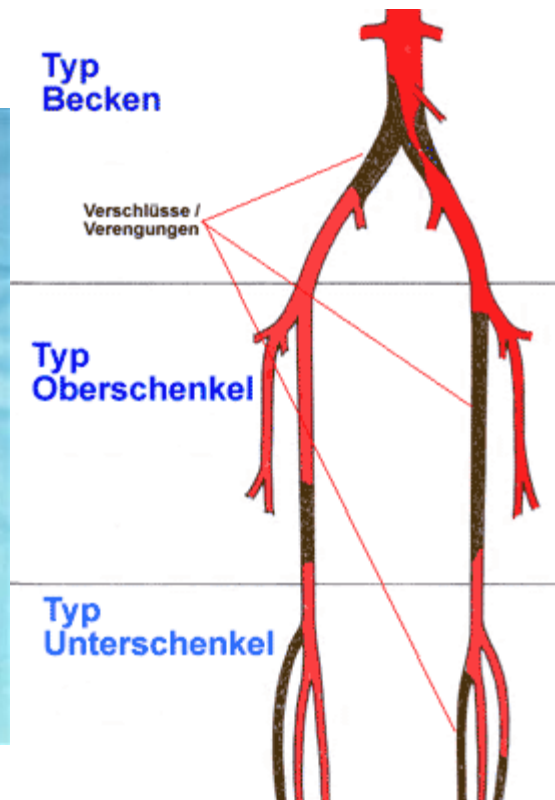
Chronische Komplikationen Infarkt (CVI)



Konsequenz des CVI Infarktes?

Chronische Komplikationen

PAVK – diabetisches Fussyndrom - PAVK



Interpretation ?

Symptome



Interpretation ?



Symptome

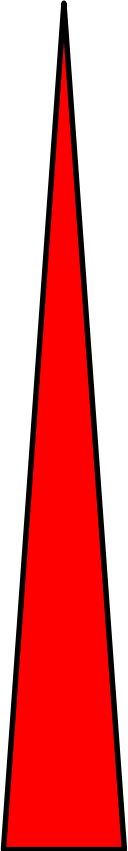
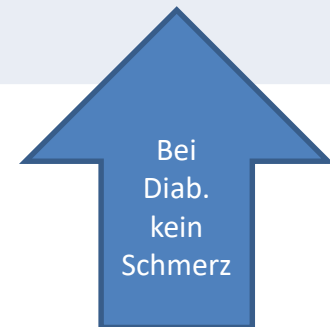
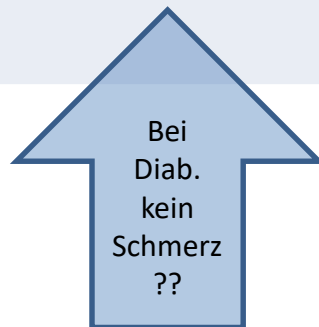


Interpretation ?



Symptome

Herz	ZNS	Peripherie
KHK	CV-Krankheit	PAVK
Angina pectoris bei Belastung	Transient ischmic attack (TIA)	Claudication bei Belastung
Angina pectoris in Ruhe	«PRIND»	Ruheschmerz
Myokardinfarkt	Cerebrovaskulärer Insult	Gangrän



Zusammenfassung

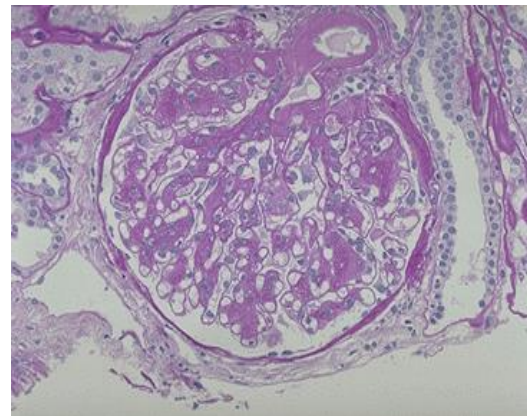
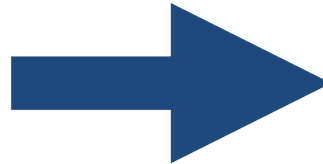
- Makrovaskuläre Komplikationen manifestieren sich am Herz, ZNS, Beine.
- Risiko beim Diabetiker deutlich erhöht, Prognose schlechter
- Hauptkosten der Diabetes-Therapie sind die kardiovaskulären Krankheiten
- Die Atherosklerose in diesen Gebieten führt zu den Krankheitsbildern KHK; CVI; PAVK
- Klinische Diagnosen sind Angina pectoris, Insult (TIA), Schaufensterkrankheit
- Andere CVRF führen zu der gleichen Krankheit: HTA häufig zu CVI, Rauchen häufig zu PAVK («Raucherbein»)



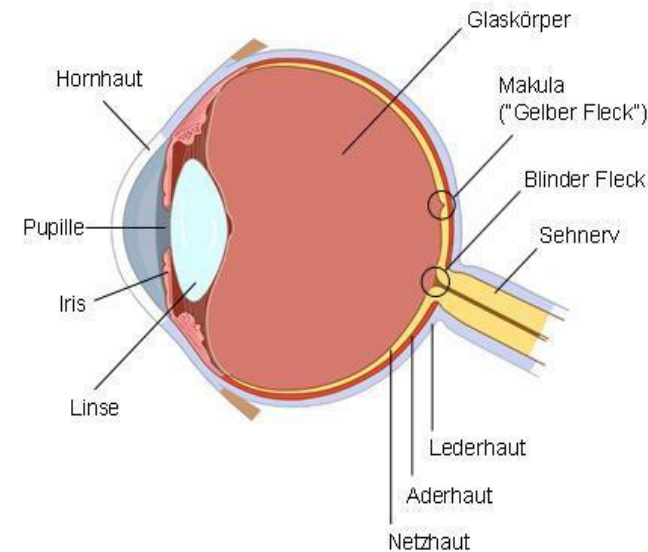
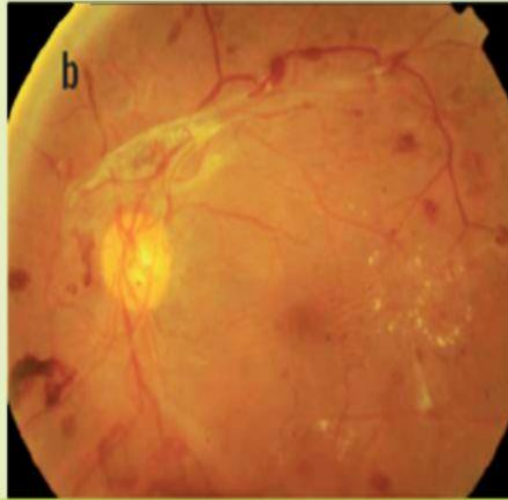
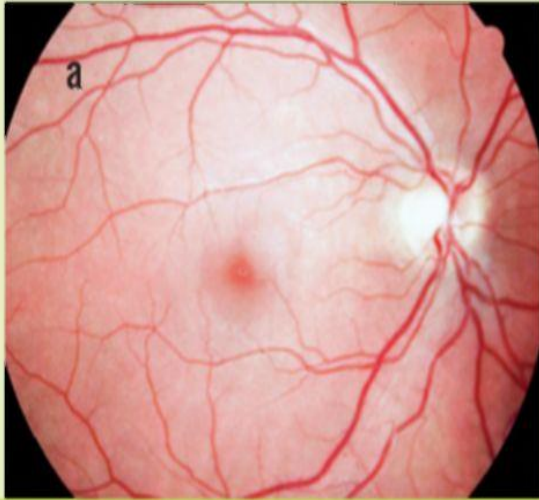
Hyperglycämie

Mikrovaskuläre Komplikationen

- Nephropathie
- Retinopathie
- Neuropathie

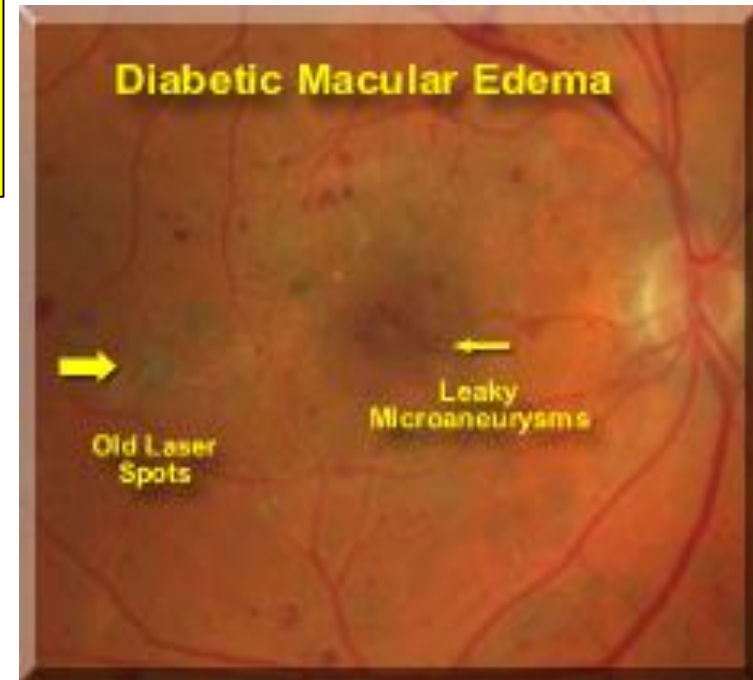


Diabetes - das Auge (u.a. Retinopathie)

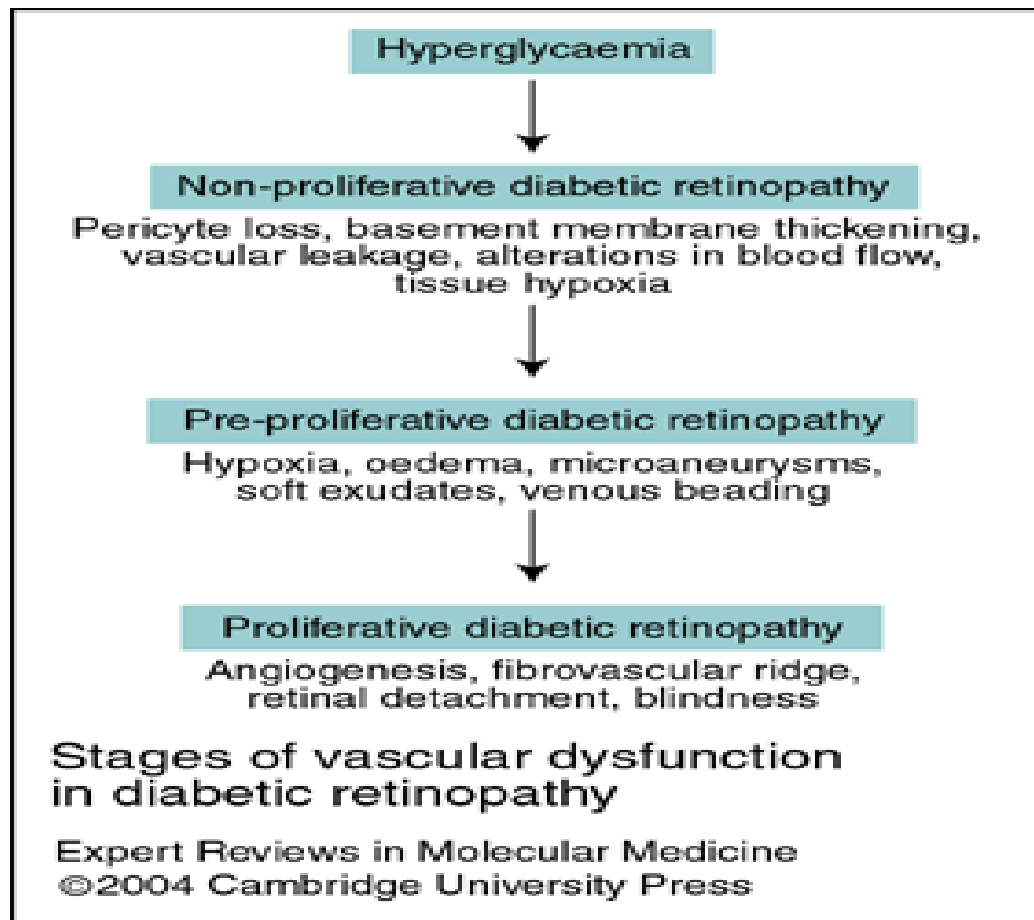


Pathophysiologie der diabetische Retinopathie ?

Was merkt der Patient ?

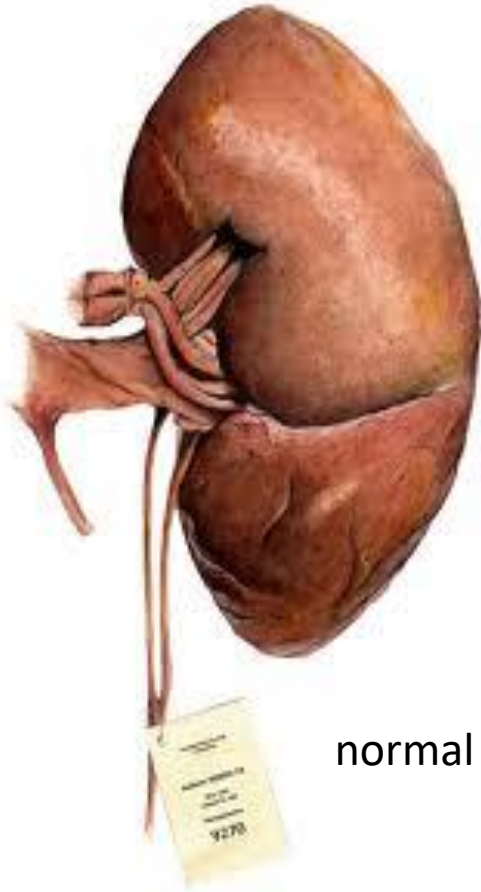


Diabetische Retinopathie

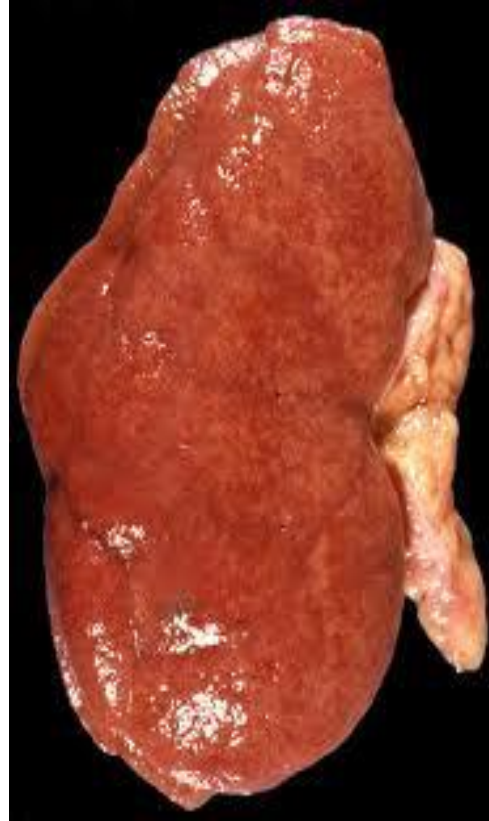


+ Macula - Oedem

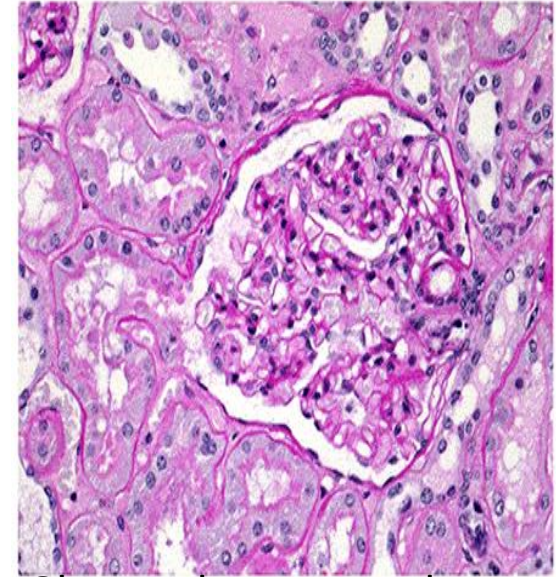
Nephropathie



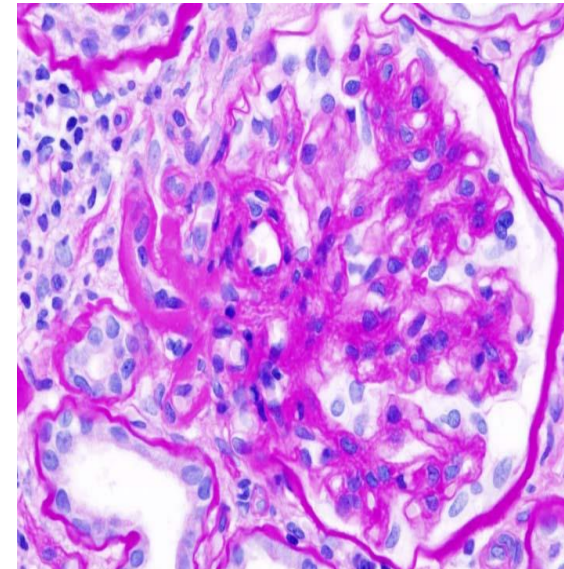
normal



Diabetes



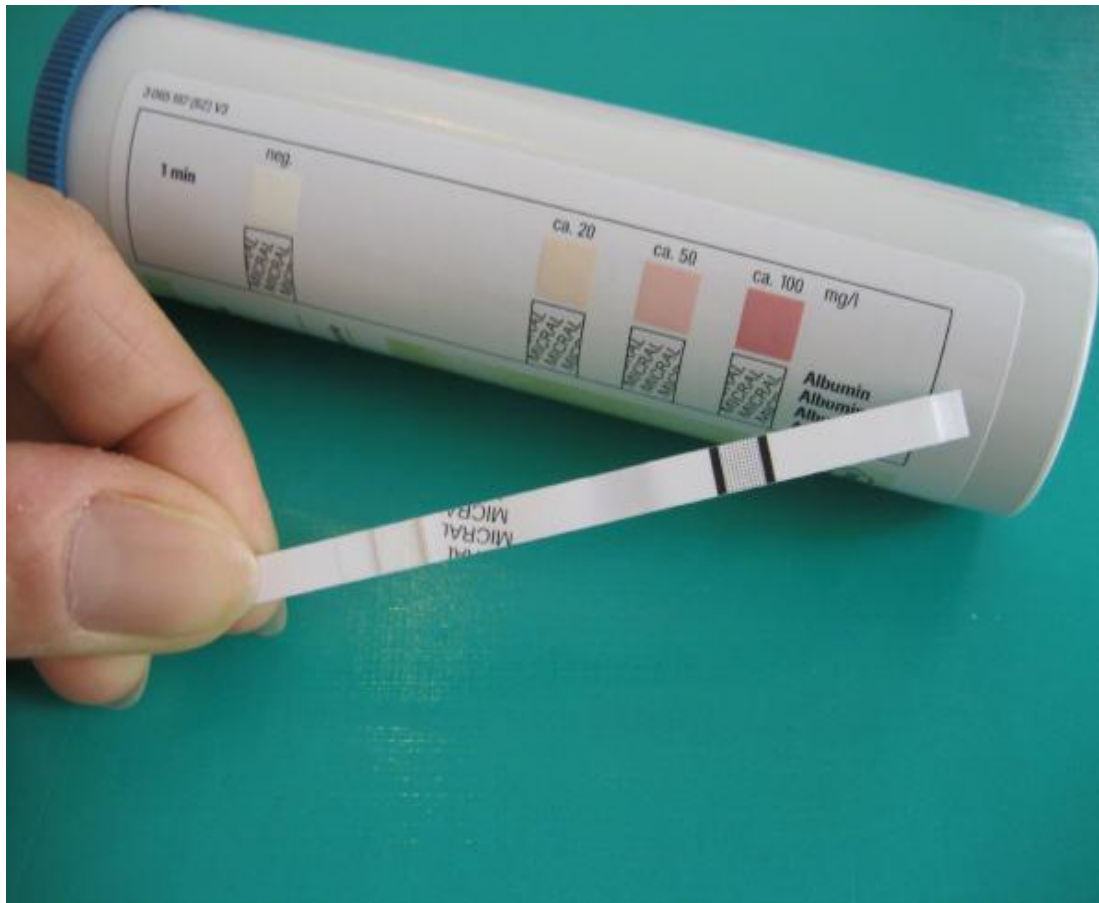
Glomerulum: normal



Glomerulum: Diabetes

Funktion der Niere allgemein ?
Glomerulum ?
Pathophysiologie der Niere beim
diabetischen Patienten ?

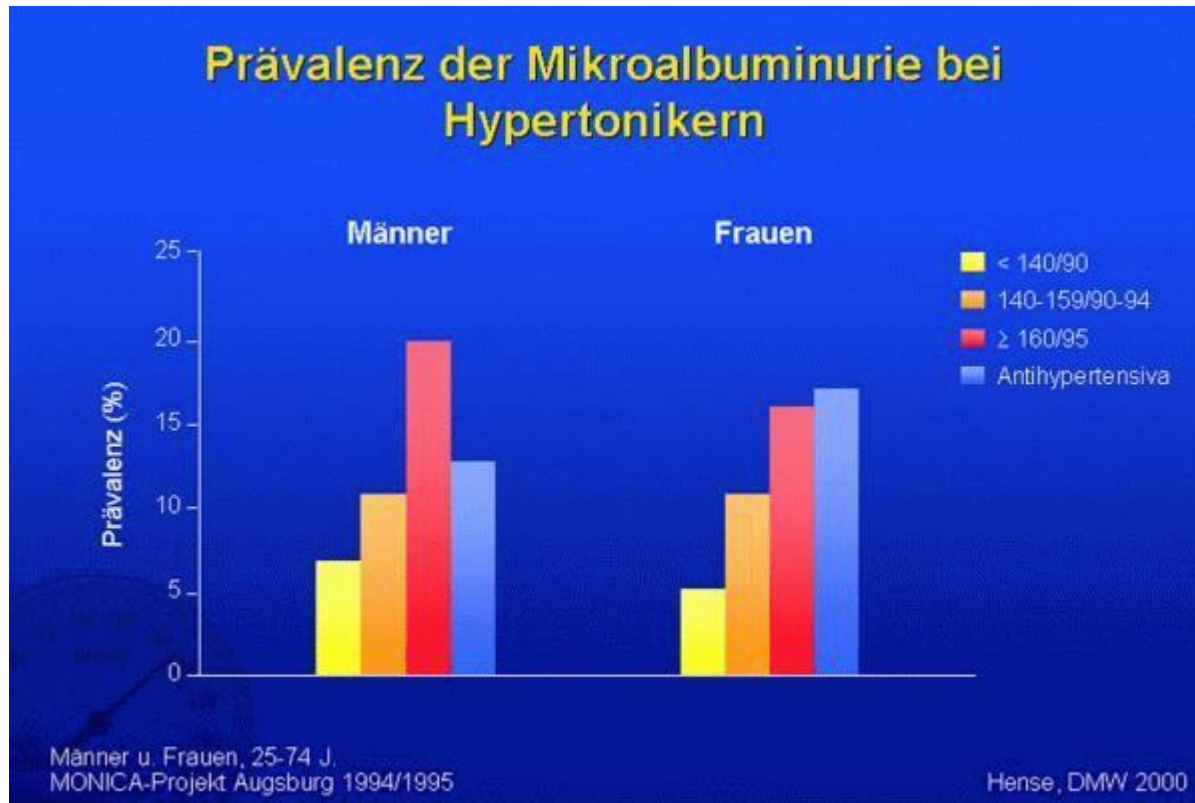
Zeichen der Nephropathie



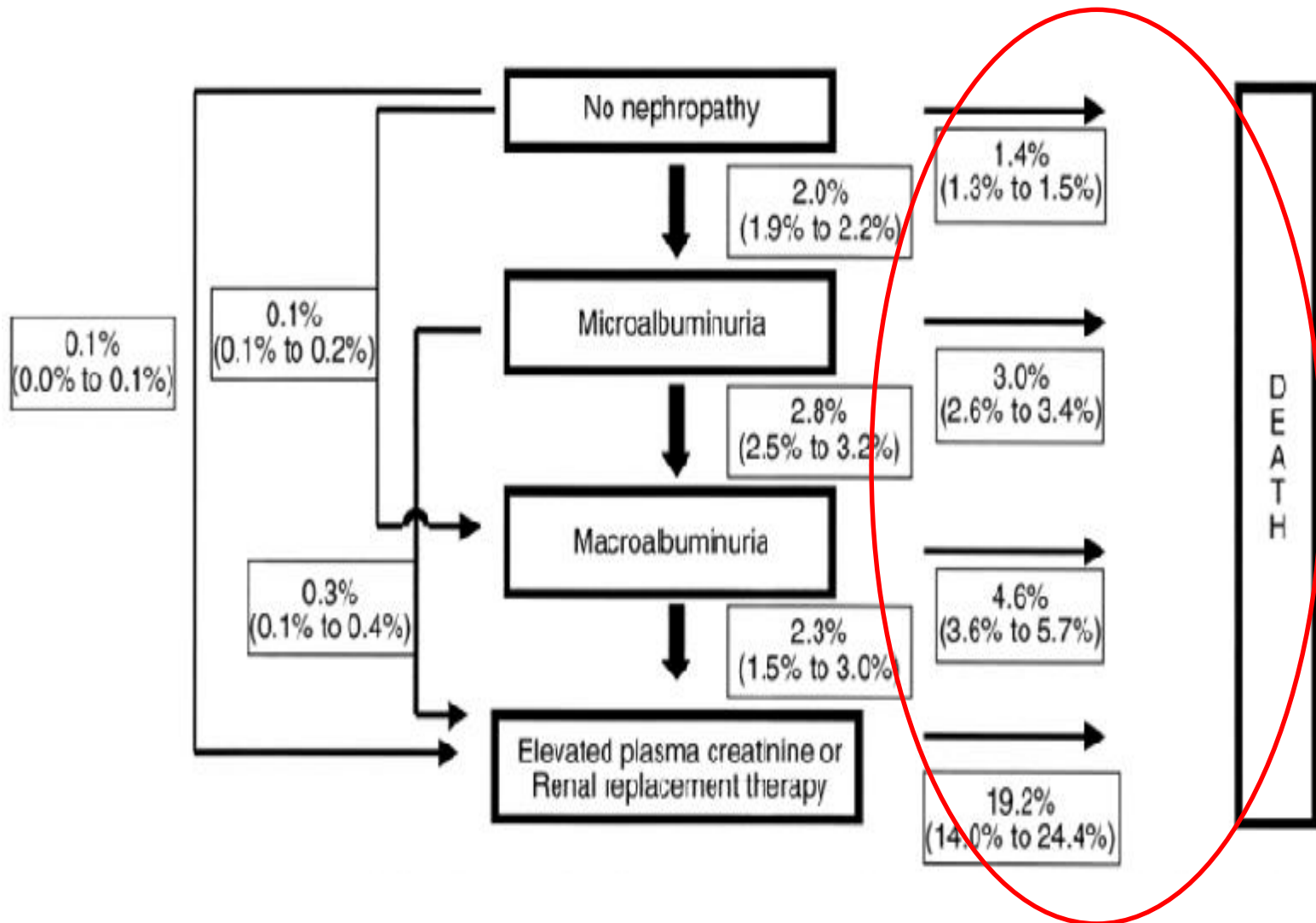
Was beeinflusst die
Mikroalbuminurie beim diab.
Patienten ?

Was spürt der Patient von der
diab. Nephropathie ?

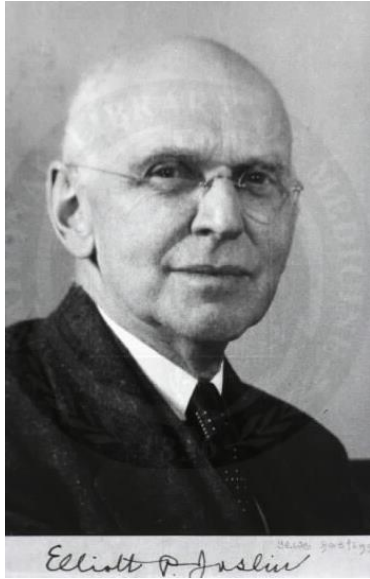
Mikroalbuminurie nur beim Diabetiker?



Nephropathie



Chronische Komplikationen PAVK – diabetisches Fussyndrom



Joslin E.P., The Menace
of Diabetic Gangrene,
NEJM, 1934

**“... it has been forced
upon me that gangrene
is not heaven-sent but
is earth-born.”**

Elliot P. Joslin

Was ist eine Gangrän ?



Chronische Komplikationen PAVK – diabetisches Fussyndrom

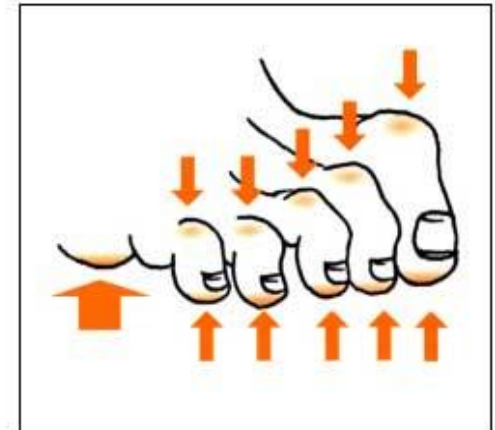
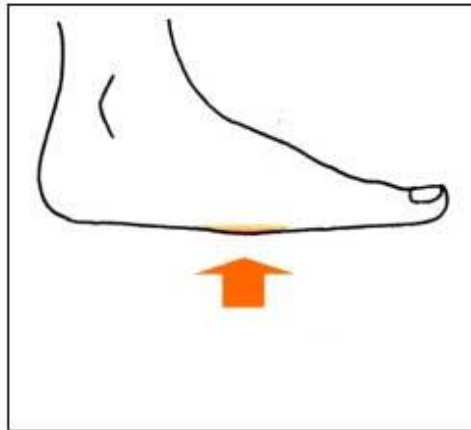
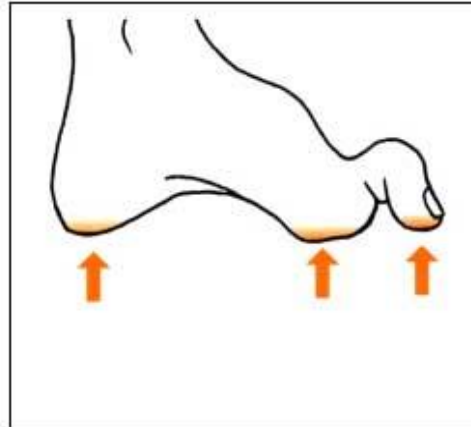


© 2001 BaroMedical Photo - Canada



Interpretation ?

Gefährdete Stellen am Fuss - Schema



Practical Guidelines on the Management and the prevention of the Diabetic Foot, International Working Group on the Diabetic Foot, 1999

Entstehung eines diabetischen Fussulkus



1. Kallus



2. Subkutane Blutung



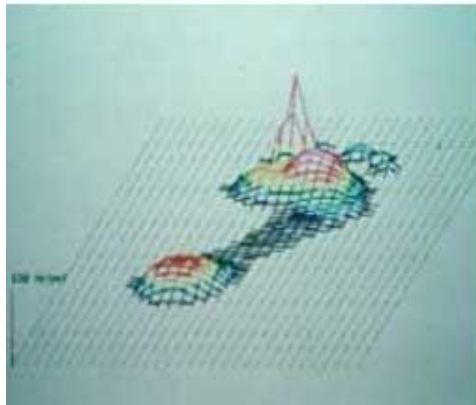
3. Risse in der Haut



4. Infektion, Osteomyelitis

Practical Guidelines on the Management and the prevention of the Diabetic Foot, International Working Group on the Diabetic Foot, 1999

Gefährdete Stellen am Fuss - in vivo



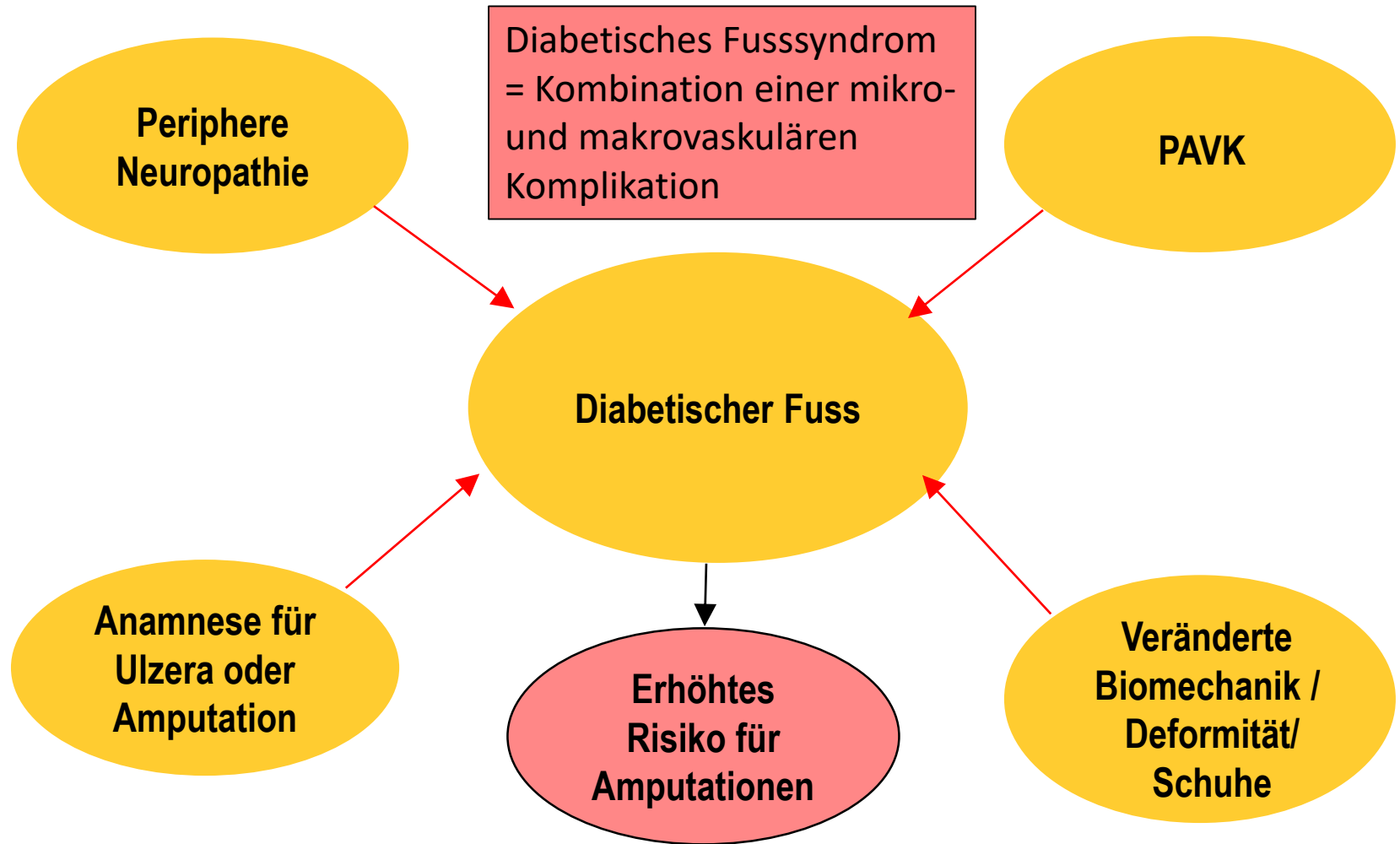
Interpretation ?

Diabetisches Fussyndrom



Interpretation ?

Spezifische Risikofaktoren für die Entwicklung eines diabetischen Fusses

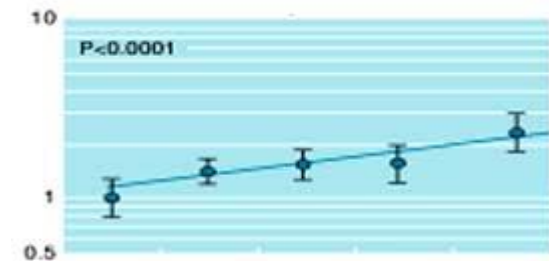


HbA_{1c} und Risiko: Resultate der UKPDS Studie

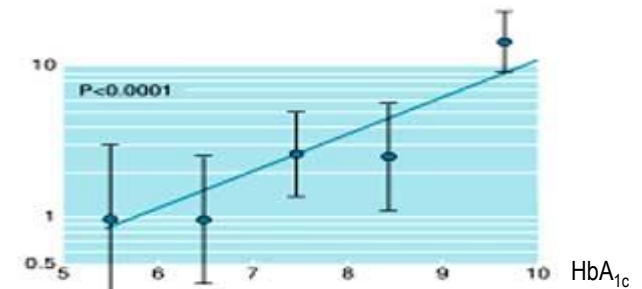
(Adjusted rates per 1000 person years)

HbA _{1c}	<7%	>10%
Myokardinfarkt	20.8	38.6
Amputation/ Tod wegen PAVK	1.2	12.2
Relatives Risiko = 10!!		

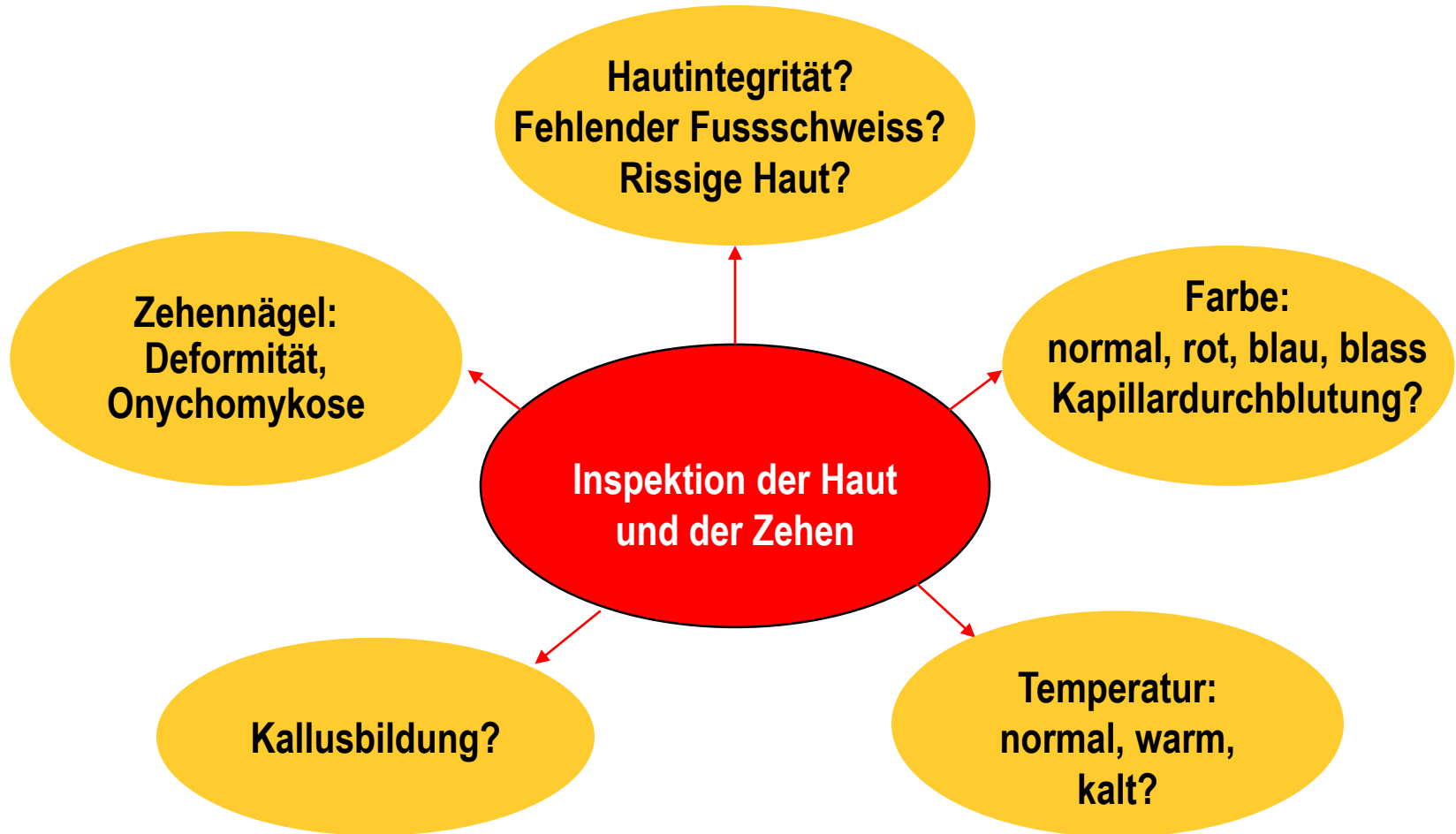
➔ Pro 1% Senkung des HbA_{1c}
14% Risikoabnahme



➔ Pro 1% Senkung des HbA_{1c}
43% Risikoabnahme



Fussuntersuchung



Fussuntersuchung: Blick unter die Wundoberfläche



Eiter

Fussuntersuchung: Inspektion Schuh und Fuss



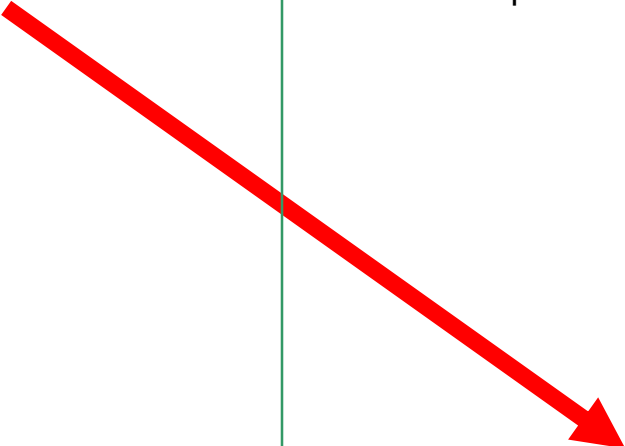
Nähte verursachten Ulkus an beiden Fersen

International Consensus on the Diabetic Foot, International Working Group on the Diabetic Foot, 1999

Wundklassifizierungssystem

“San Antonio University of Texas”

Grad Stadium		0	1	2	3
A B C D		Prä-/Post- Ulkläsion Knochen/ Haut intakt	Oberflächliches Ulkus	Tiefes Ulkus bis auf Sehne und Gelenkscapsel	Tiefes Ulkus mit Penetration in Knochen und Gelenke
		+ Infektion			
		+ Ischämie			
		+ Infektion und Ischämie			
					Ungünstige Prognose



Risikopatient



Verlust der Sensibilität



Keine oder verminderte Fusspulse



Deformationen des Fusses



Fussulkus, aktuell oder anamnestisch



Vorgängige Amputation



Nicht kooperativer Patient

Definition und Bedeutung: Diabetischer Risikofuss

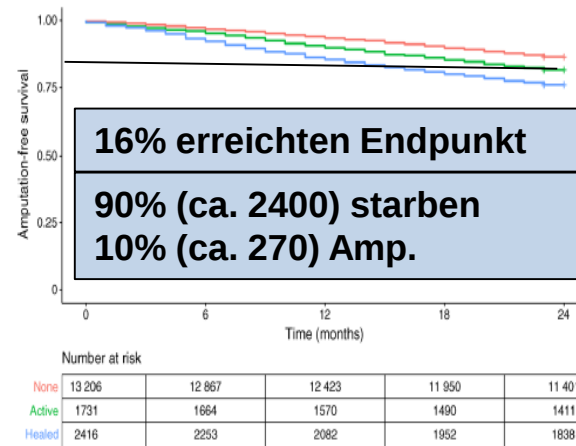
DEFINITION

- (1) S/P Ulkus/Amputation
- (2) Keine Pulse + Neuropathie
- (3) Neuropathie oder PAVK und Deformität mit Kallus.

> 17'000 Patienten

2 Jahre Überleben ohne Amp

DIABETISCHER RISIKOFUSS = MARKER MORTALITAET



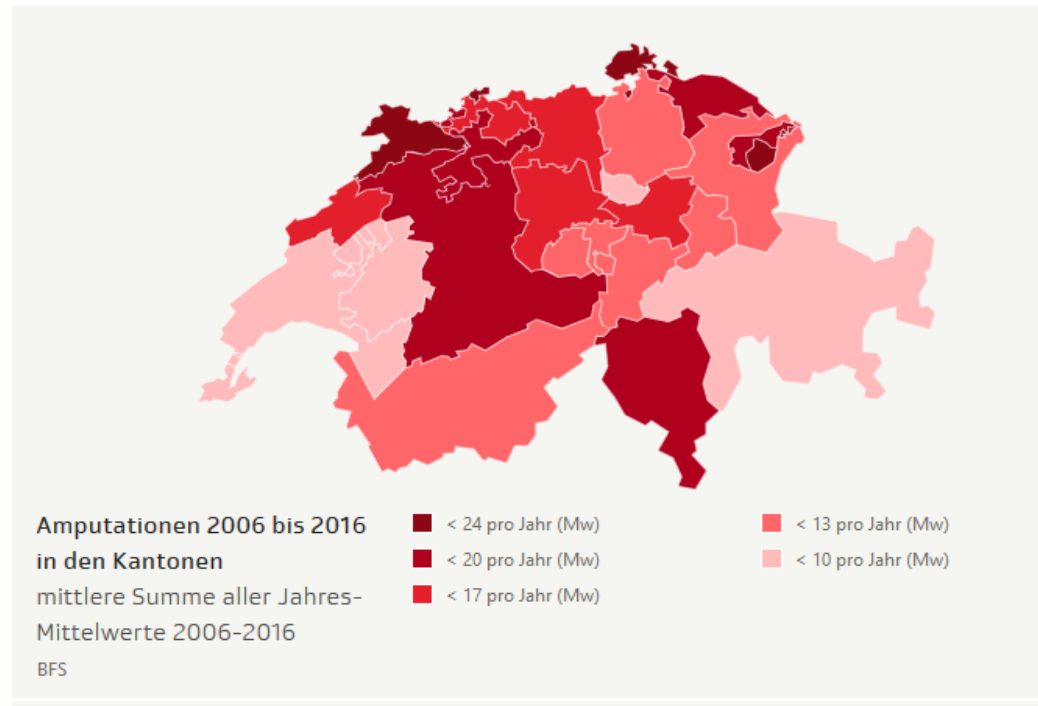
T. Vadiveloo et al. Diabetologia 2018

Epidemiologie diabetischer Ulcera

- Prävalenz 2-10%
 - 2/3 brauchen Amputation
- 85% der Patienten mit Ulcus brauchen Amputationen
- 50% aller Patienten brauchen 2. Amputation innert 5 Jahren
- Fussamputation aufgrund Diabetes: alle 30s

Puls Beitrag SRF 16.04.2018

Amputationsraten in den verschiedenen Kantonen



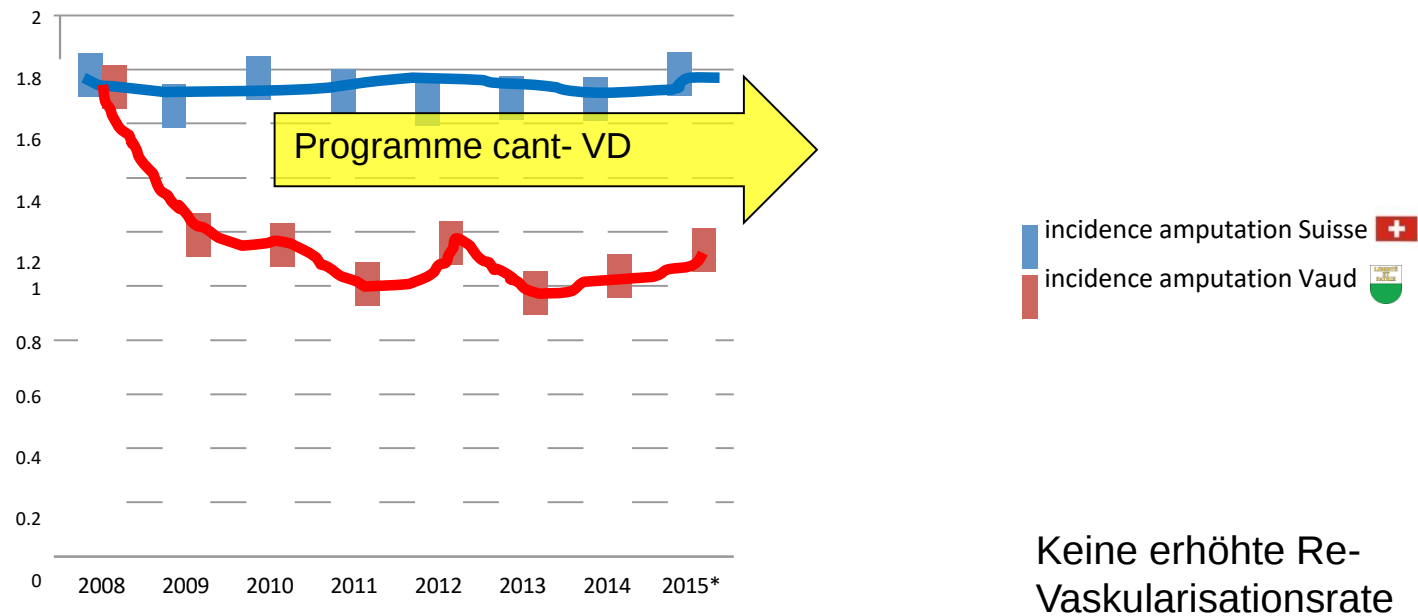
Diabetes – Fussyndrom – in der Schweiz

- Motion im Nationalrat: präventive Podologie soll von KK übernommen werden
- Relativ hohe Amputationsraten (vgl mit Ausland)
 - « mehr Salami-taktik » als im Ausland ?



Wir brauchen eine bessere Prävention

Prävention funktioniert – Amputationen in der CH



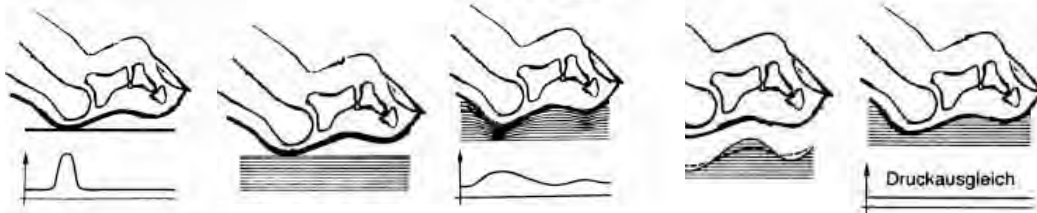
Primär-/Sekundärprophylaxe: Konservativ

- ♀, 67 Jahre alt, Dm II
 - neuropathische Fussdeformität
 - muskuläre Atrophie
 - keine Ulzerationen



Primär-/Sekundärprophylaxe: Konservativ

- ♀, 67 Jahre alt
 - Edukation
 - Erlernen von selbständigen Fusskontrollen
 - Diabetikergerechte Schuhversorgung



Primär-/Sekundärprophylaxe: Konservativ

Diabetikergerechtes Schuhwerk

- Steife Brandsohle & Abrollhilfe
- Geschlossen
- Keine Innennähte
- Ausreichende Vorfussbox
- Diabetische Massfussbettung
(Druckverteilung!)



Autonome Neuropathie

Gastrointestinal

- Gestörte Motilität des Oesophagus
- Gastroparese
- Obstipation/Durchfall

Herz-KL-System

- Gestörte Pulsfrequenz (starr)
- Orthostase
- Verminderte körperliche Leistungsfähigkeit

Hauptproblem bei diabetische Patienten mit einer autonomen Neuropathie?

Zusammenfassung

- Komplikationen der kleinen Gefäße
- Kommen häufig parallel
 - «Wenn eine vorhanden ist, suche die andere»
- Regelmässiges Screening
- Häufig keine Symptome
- «Es macht weh, wenn es zu spät ist»
- Diabetisches Fussyndrom
 - Häufig Kombination einer makro- und mikrovaskulären Komplikation
 - Marker für Mortalität
- Autonome Neuropathie:
 - v.a. bei Gastroparese schwierige Einstellung.

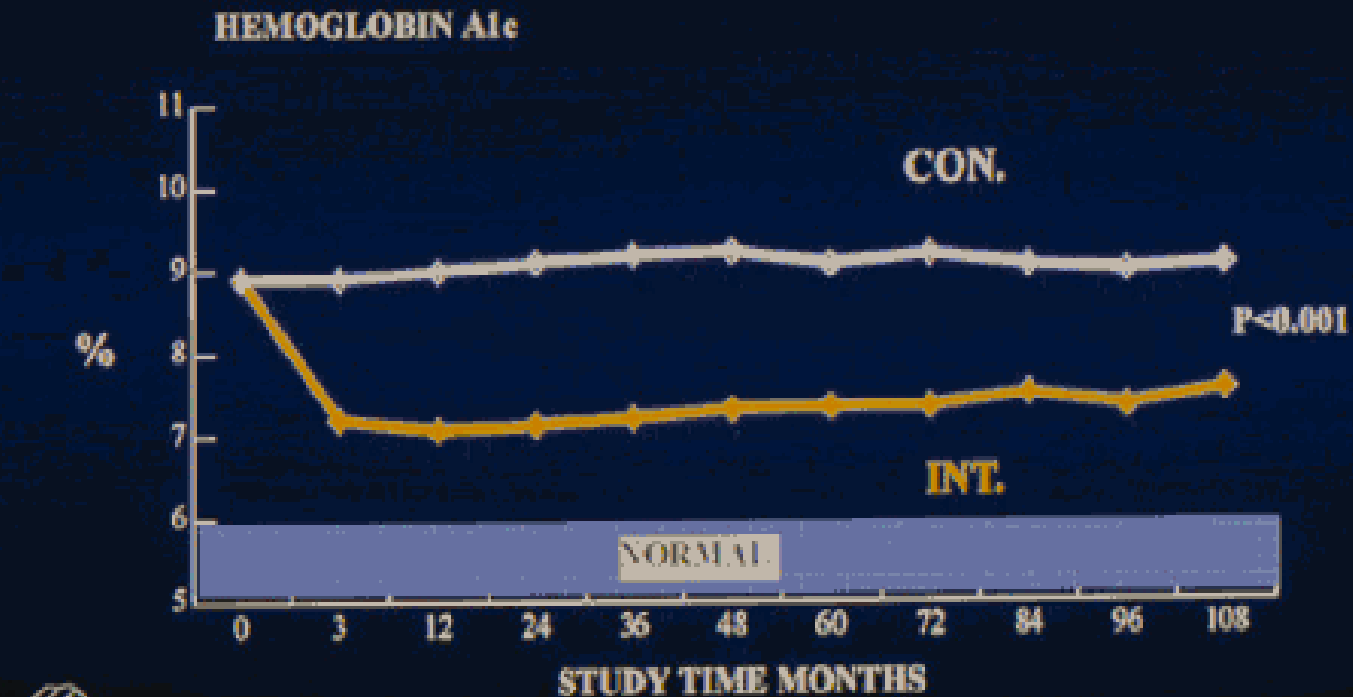


„Evidence based medicine“

- Epidemiologische Evidenz/ Beobachtung
 - Patienten mit Typ 2 Diabetes sterben häufig an Herzinfarkt
- Hypothese
 - Hoher Blutzucker verändert die Herzkranzgefäße
- Pilotstudie/Modell-Studien
 - Die verbesserte Einstellung des Blutzuckers = weniger Herzinfarkte
- Prospektive randomisierte Studie
 - 2 Gruppen: Kontrollgruppe – neue Therapie UKPDS (1998)

Wann haben die Studien mit
harten Endpunktdaten in der
Diabetologie begonnen?
T1D ?

GLYCEMIC CONTROL



DCCT, N Engl J Med, 1993

Interpretation ?
Was fällt auf ?

Mikrovaskuläre Komplikationen

SUMMARY

**INTENSIVE THERAPY REDUCED
CLINICALLY MEANINGFUL:**

• RETINOPATHY	27-76%
• NEPHROPATHY	34-57%
• NEUROPATHY	60%

 **NIDDK**

DCCT, N Engl J Med, 1993

Macrovasculäre Komplikationen

MAJOR MACROVASCULAR EVENTS COMBINED COHORT		
	<u>INTENSIVE</u>	<u>CONVENTIONAL</u>
CARDIAC	3	14
CEREBRAL	0	0
PERIPHERAL	18	24
TOTAL	21*	38
* NOT STATISTICALLY SIGNIFICANT		
 NIDDK		

DCCT, N Engl J Med, 1993

Interpretation ?
Was fällt auf ?

Nebenwirkung

SEVERE HYPOGLYCEMIA COMBINED COHORT			
	EPISODES/100 PATIENT YEARS		RISK RATIO
	INTENSIVE	CONVENTIONAL	
SEVERE	62	19	3.3
COMA/SEIZURE	16	5	3.0
ER/HOSPITAL	9	4	2.3
DEATHS	0	0	—

 NIDDK p<0.001

DCCT, N Engl J Med, 1993

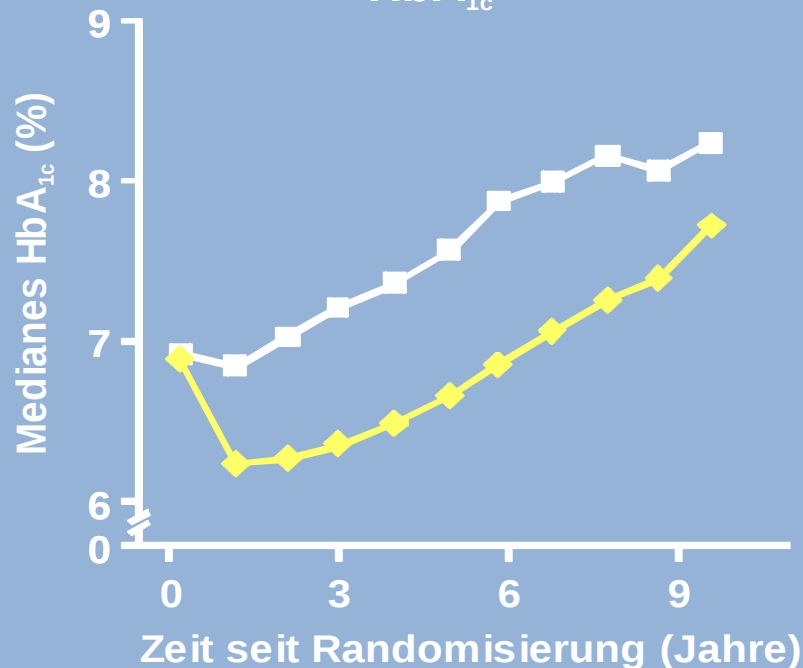
Wann haben die Studien mit
harten Endpunktdaten in der
Diabetologie begonnen?
T2D ?

UKPDS : Entwicklung der Plasmaglukose und des HbA_{1c} während der Studie

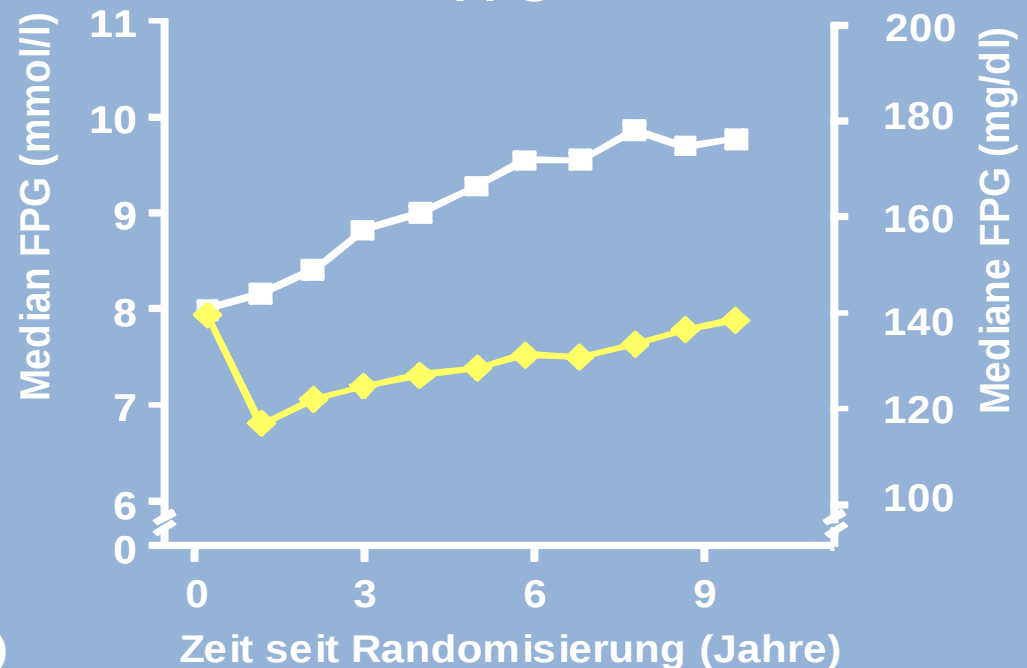
■ Konventionelle Therapie

◆ Intensive Therapie

HbA_{1c}



FPG

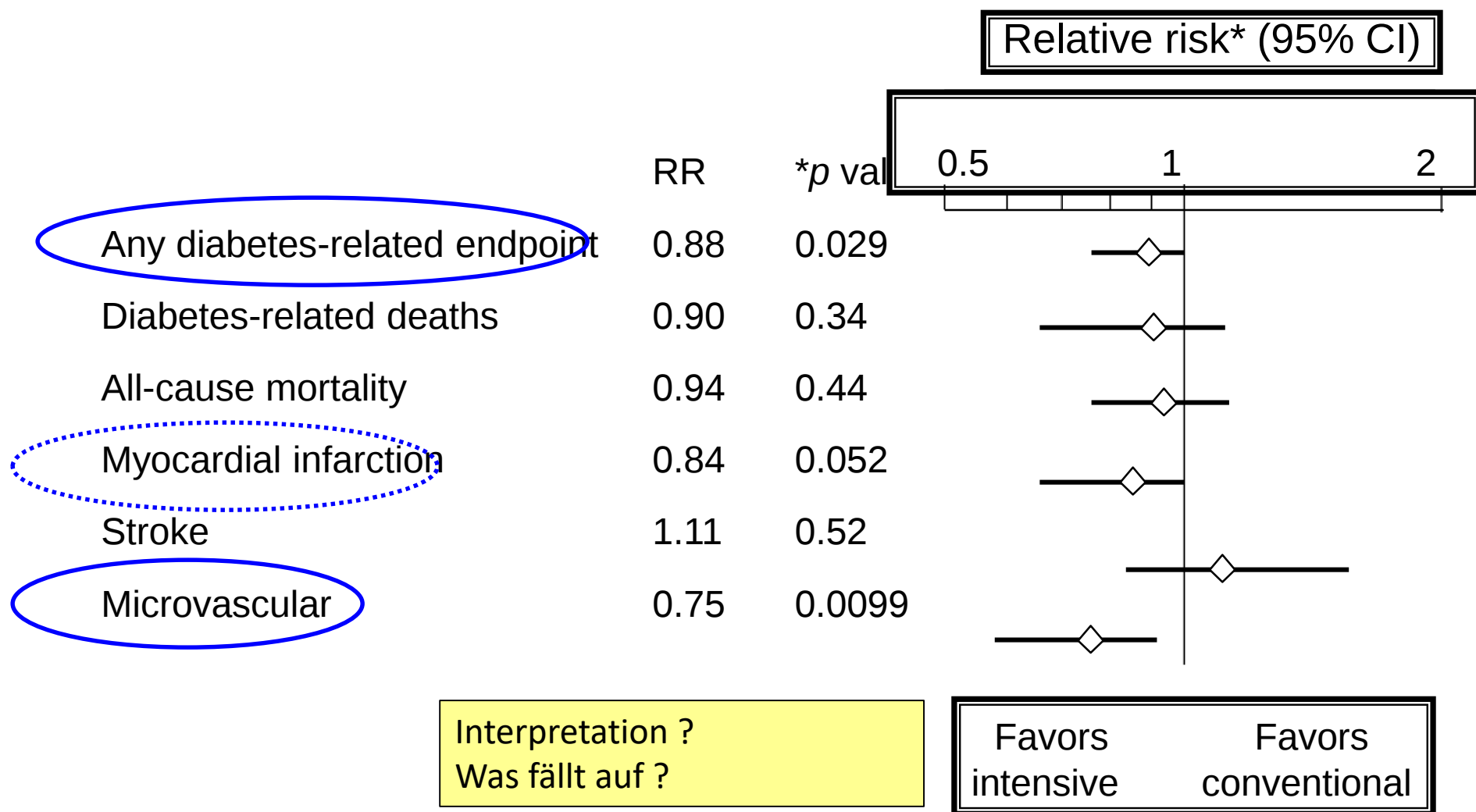


FPG = Nüchternblutzucker

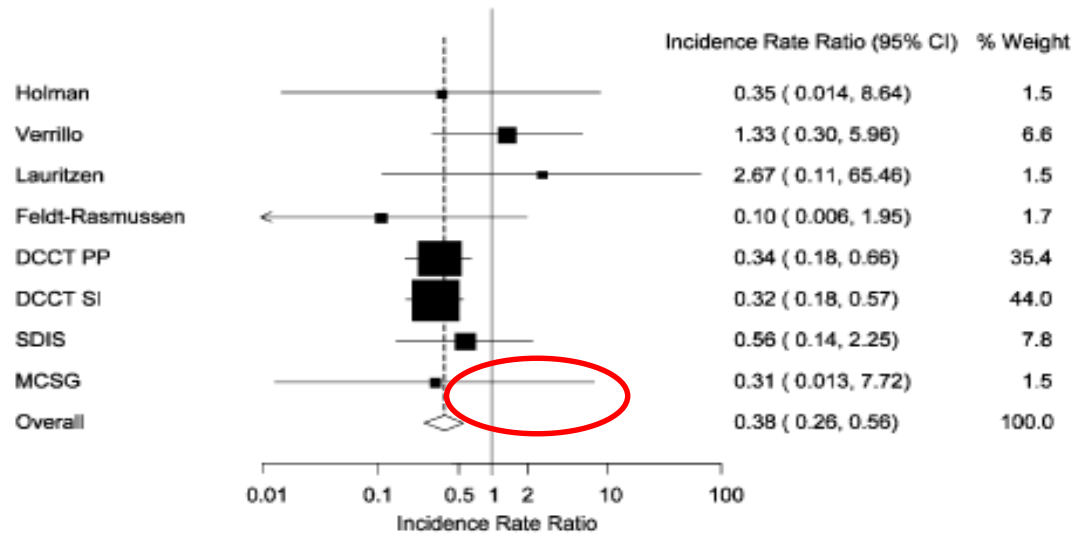
HbA_{1c} = Glykosyliertes Hämoglobin

UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:854–865.

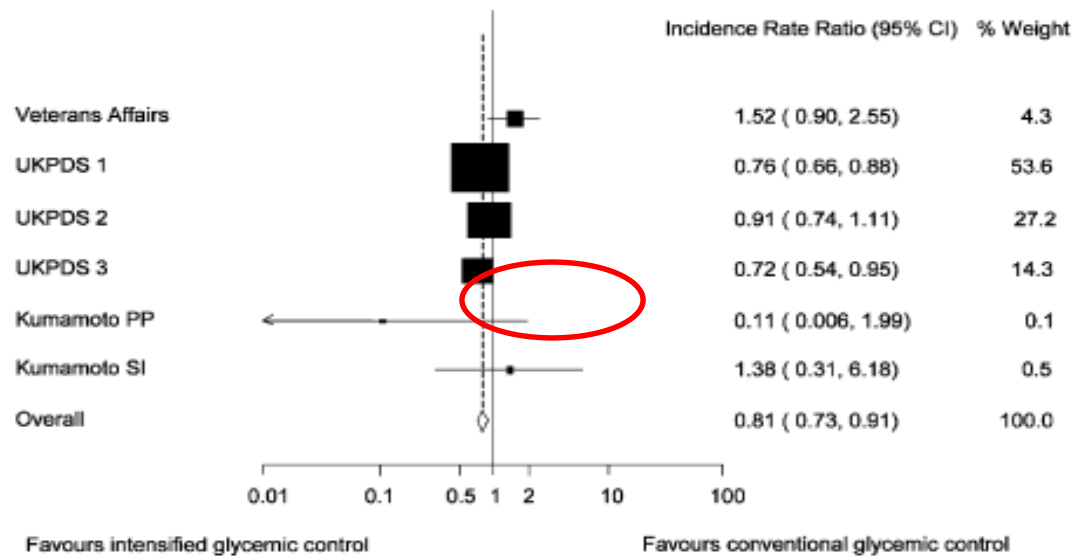
Aggregate Clinical Endpoints



Trials in type 1 diabetes

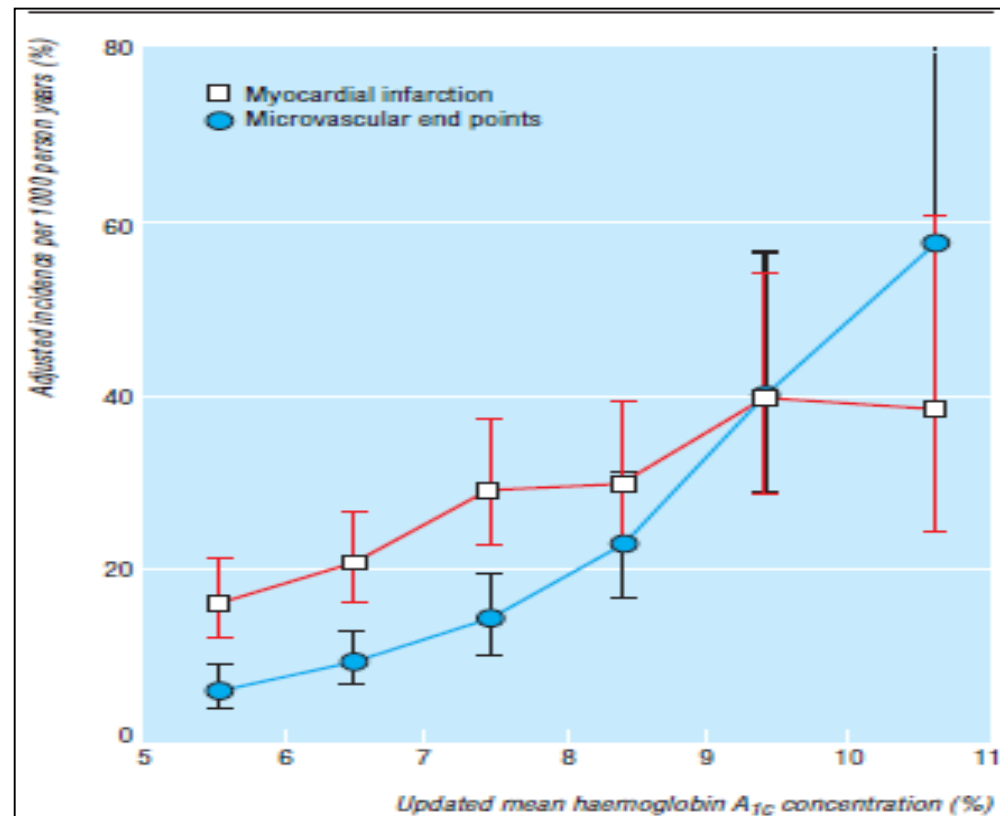


Trials in type 2 diabetes



Effect of intensified glycaemic control on the risk for any type of macrovascular event in patients with type 1 and type 2 DM. Meta-analysis of randomized controlled trials.

Wichtige Erkenntnis...allerdings nur „observational“ aus der UKPDS





Diabetologisches Erdbeben

Table 4. Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.

Study	Rosiglitazone Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Control Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Myocardial infarction				
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1.43 (1.03–1.98)	0.03
Death from cardiovascular causes				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1.64 (0.98–2.74)	0.06

+ weitere Studien (ACCORD)

Ein Dogma ...

HbA1C



Unabhängig vom
Medikament

CV-Ereignisse

..stimmt nicht mehr

Was heisst das nun?

- HbA1C Werte müssen individuell festgelegt werden ?
- Gewisse OAD/Insuline sind nicht ideal ?
- Vermehrte Hypoglykämien bei tiefen HbA1C ?
 - Link zwischen akuter Komplikation und chronischer Komplikation
- Vermehrte Variabilität des Blutzuckers?

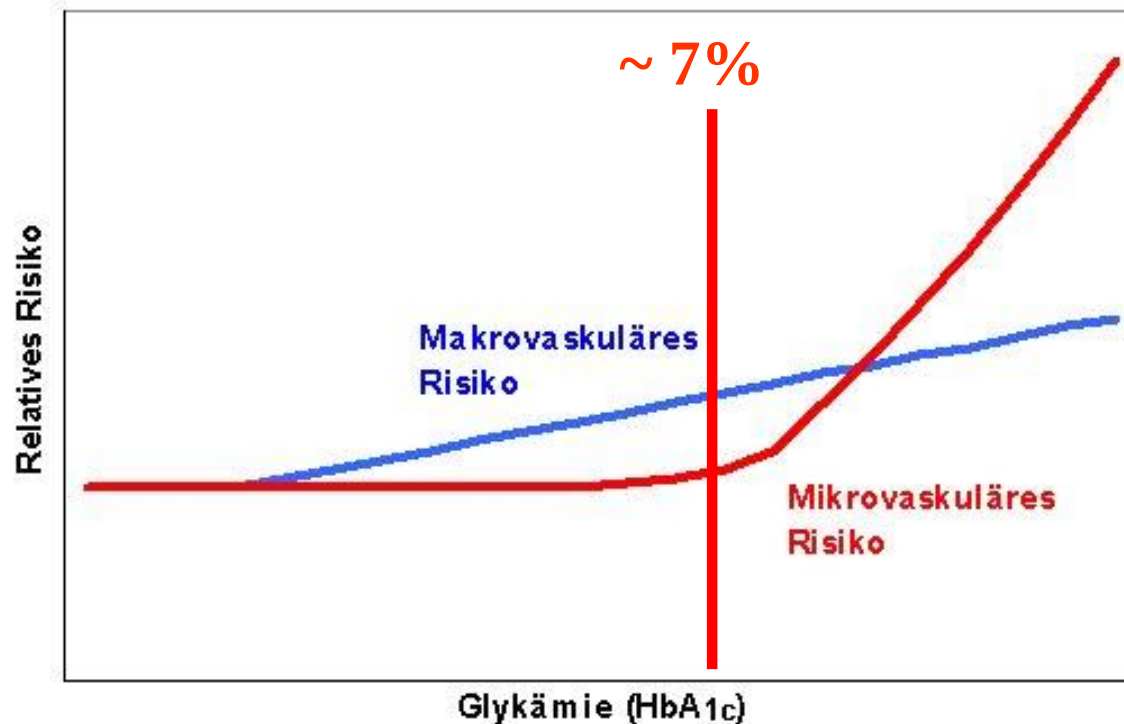
Die Relation zwischen Blutzucker-Einstellung und CV-Risiko ist komplizierter (andere beeinflussende Faktoren) als bis anhin angenommen

Bezüglich mikrovask. Komplikationen lohnt sich ein möglichst normales HbA1C

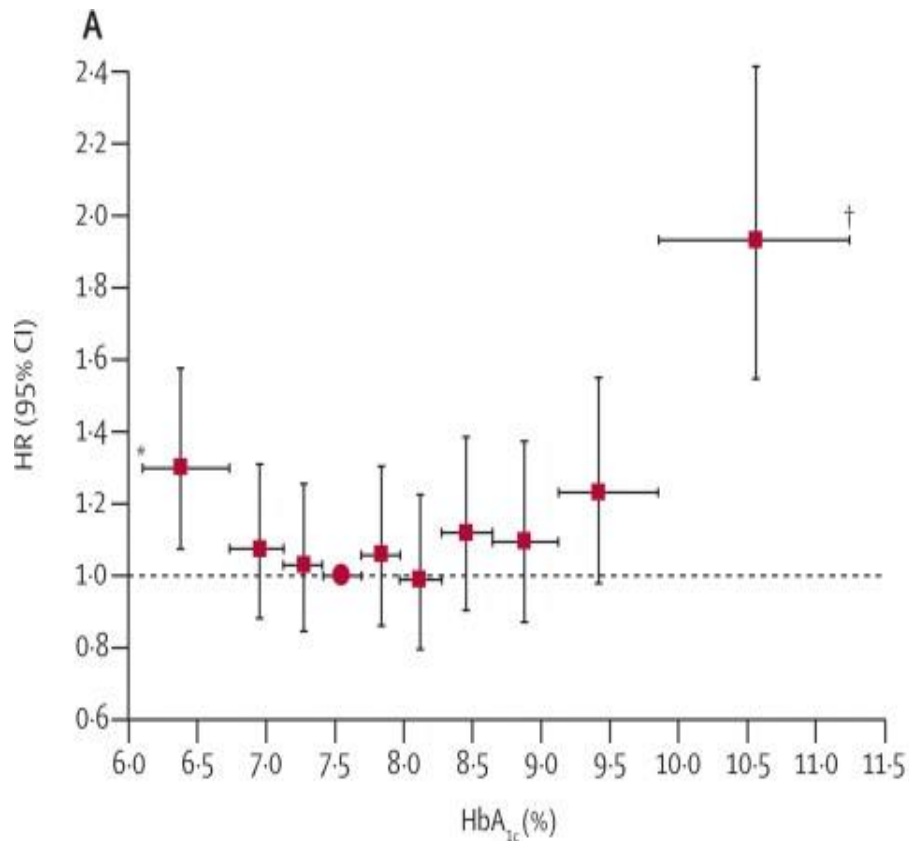
Sekundärprävention

Gibt es einen Cut-Off?

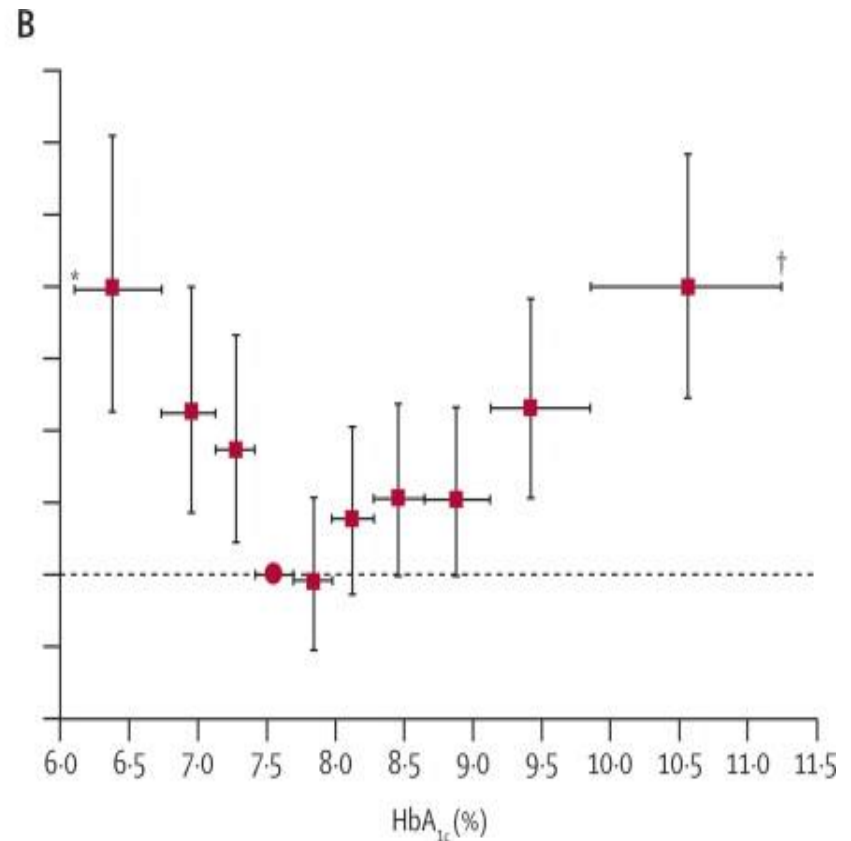
Beziehung zwischen Glykämie und
Komplikationsrisiko



Epidemiologie: HbA_{1c} und CV Mortalitätsrisiko



Ohne Insulin



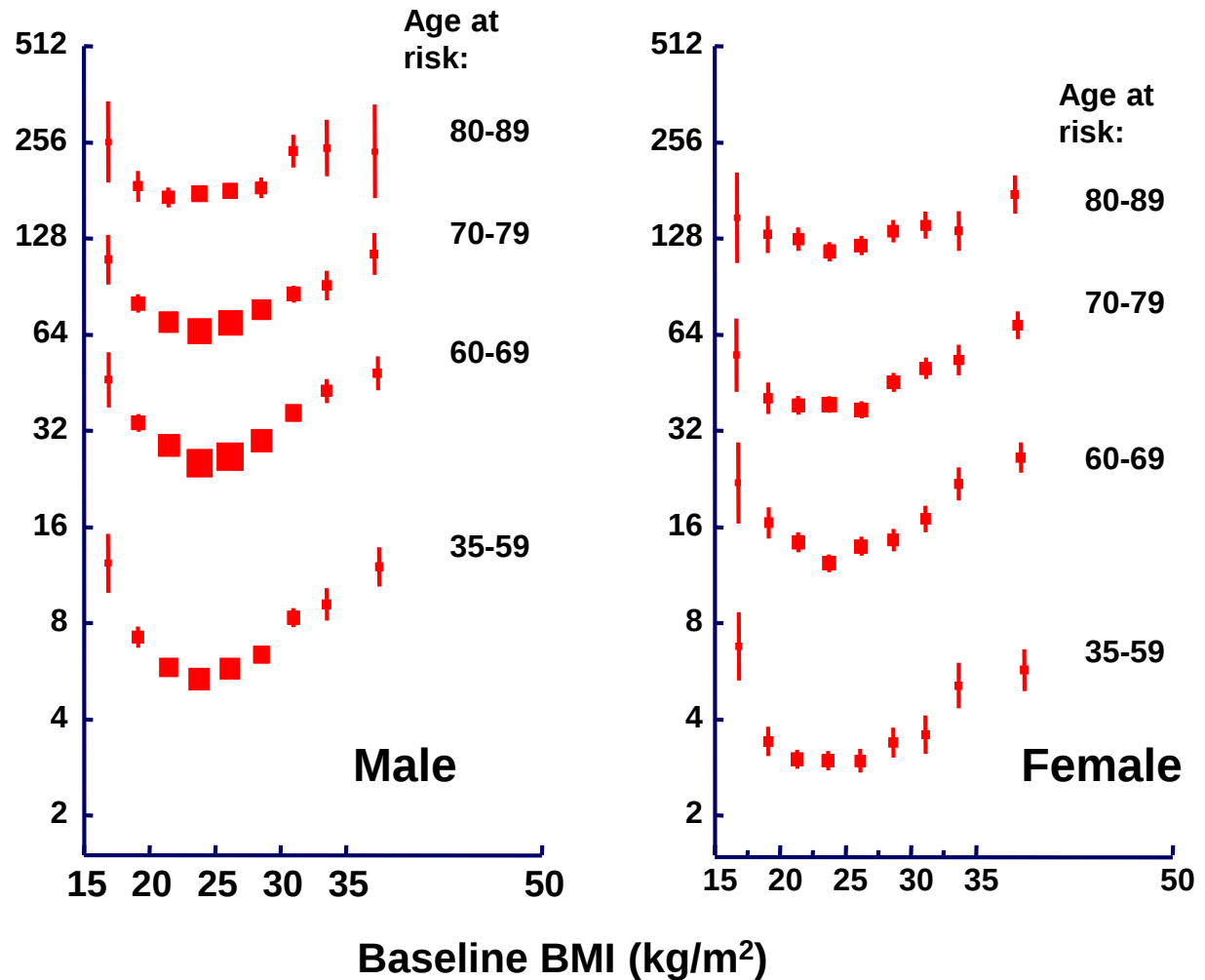
Mit Insulin

Epidemiologie: Mortalität und BMI (altersabhängig)

**Annual
deaths
per 1000**

& 95% CI (floated
so matches PSC
rate at ages 35-89)

Adjusted for age, smoking and study
1st 5 years of follow-up excluded



Zusammenfassung

- Randomisierte, kontrollierte Studien, die sog. «harte» Endpunkte erfasst haben wurden erst Ende 80 und 90-Jahren für T1D (DCCT) und T2D (UKPDS) durchgeführt
- Der Effekt eines verbesserten HbA1C auf die mikrovaskulären Komplikationen bestätigt sich, in Bezug auf die makrovaskuläre Situation ist der Effekt weniger ausgeprägt.
- Im Verlauf der Zeit wurde die Therapie-Ziele immer aggressiver, gleichzeitig tauchten neue antidiabetische Substanzen auf.
- Das Dogma tieferes HbA1C, weniger CV-Ereignisse stimmt nicht mehr; der Zusammenhang zwischen Diabetes-Therapie und makrovaskulären Komplikationen ist komplexer als angenommen; andere CO-CVRF, Risiko für Hypoglykämien
- Individuelle Anpassung der Therapieziele.

Beyond lifestyle: multifactorial medical therapy in diabetes

Statins
Fibric acid derivatives

Dyslipidemia

ACE inhibitors
ARBs
 β -blockers
CCBs
Diuretics

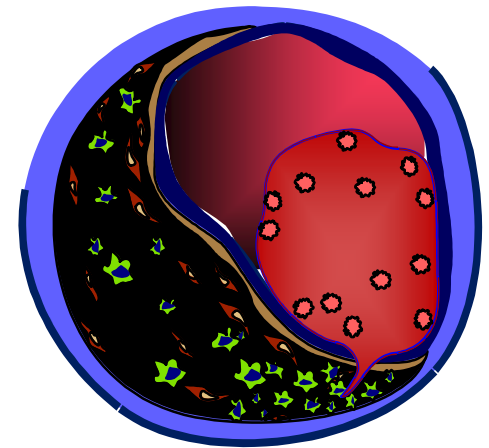
Hypertension

Metformin
TZDs
Sulfonylureas
Nonsulfonylureas
Secretagogues
Insulin

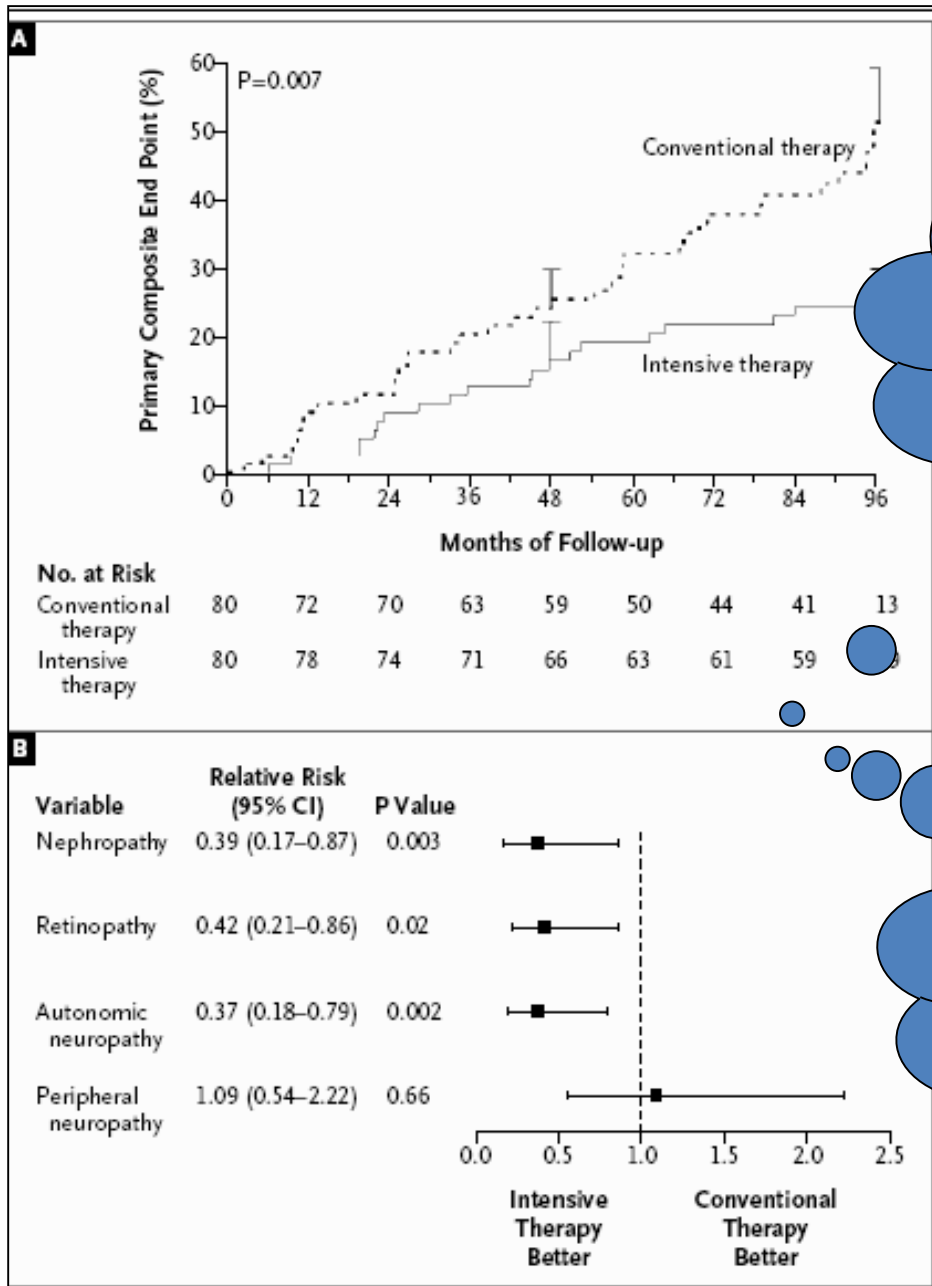
Hyperglycemia
Insulin resistance

ASA
Clopidogrel
Ticlopidine

**Platelet activation
and aggregation**



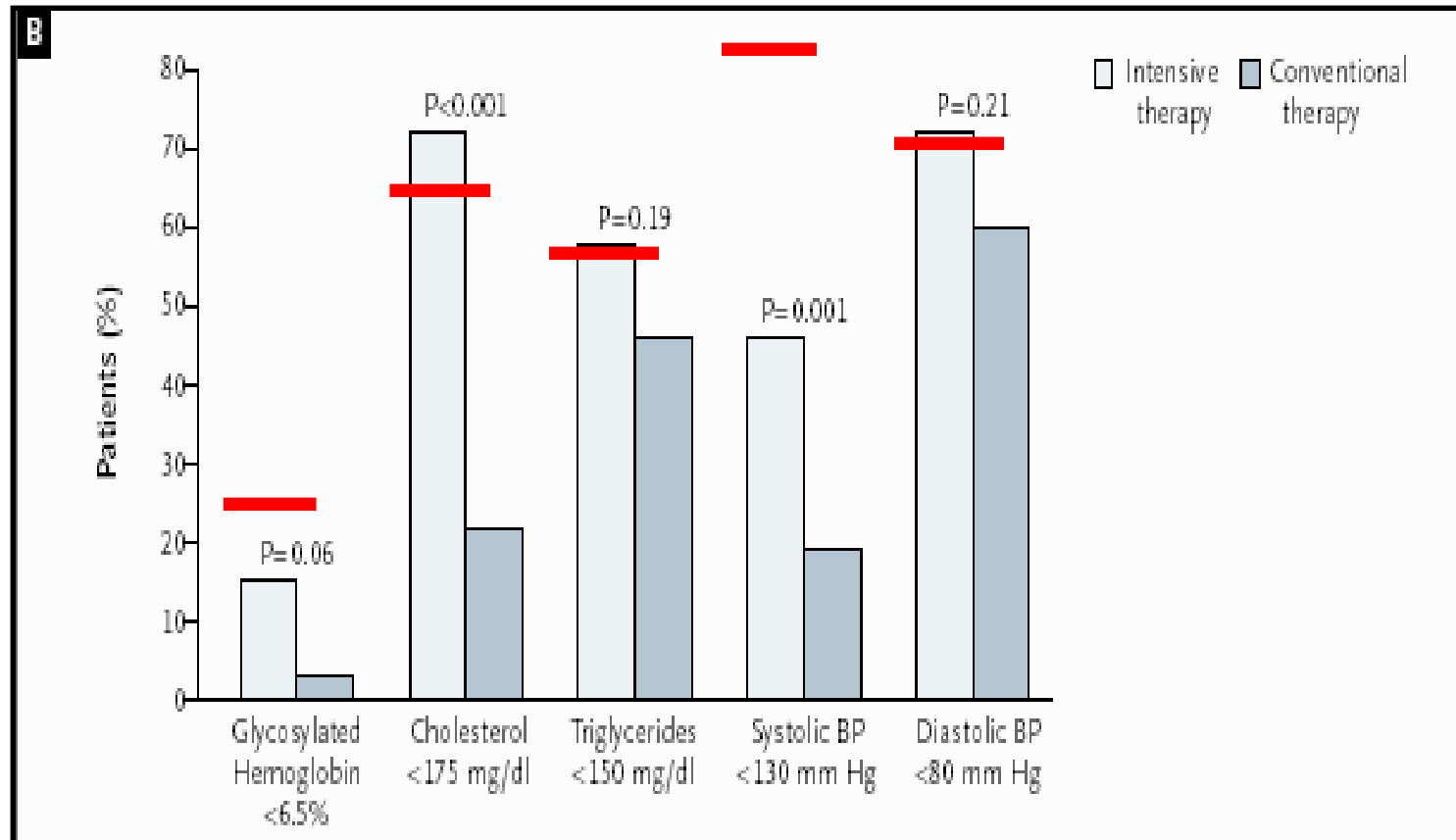
Atherosclerosis



RR absolut 20%,
NNT = 5 für <8
Jahre

„Cost-effective,
if GP in charge“
(Diabetes care 2008)

Steno-2-Studie: Erreichen der Ziele



*23%

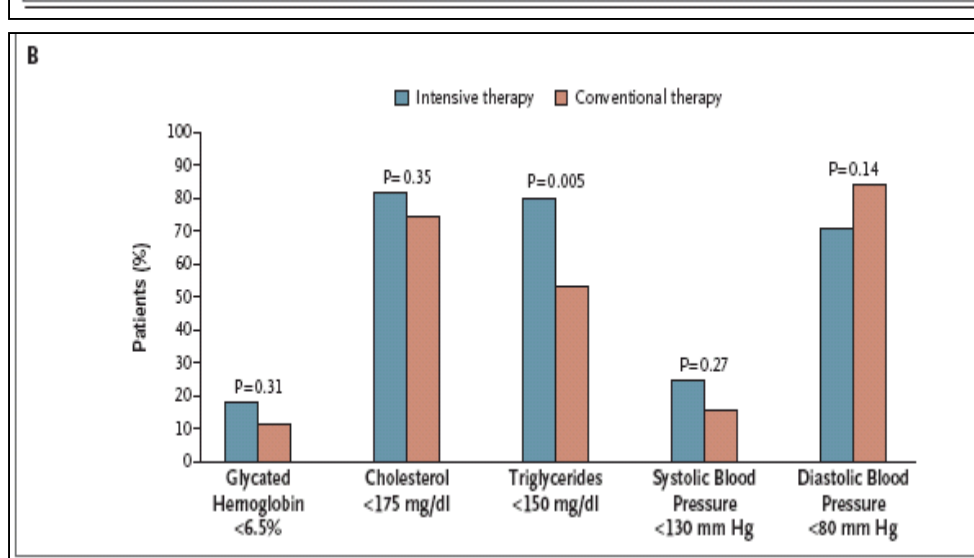
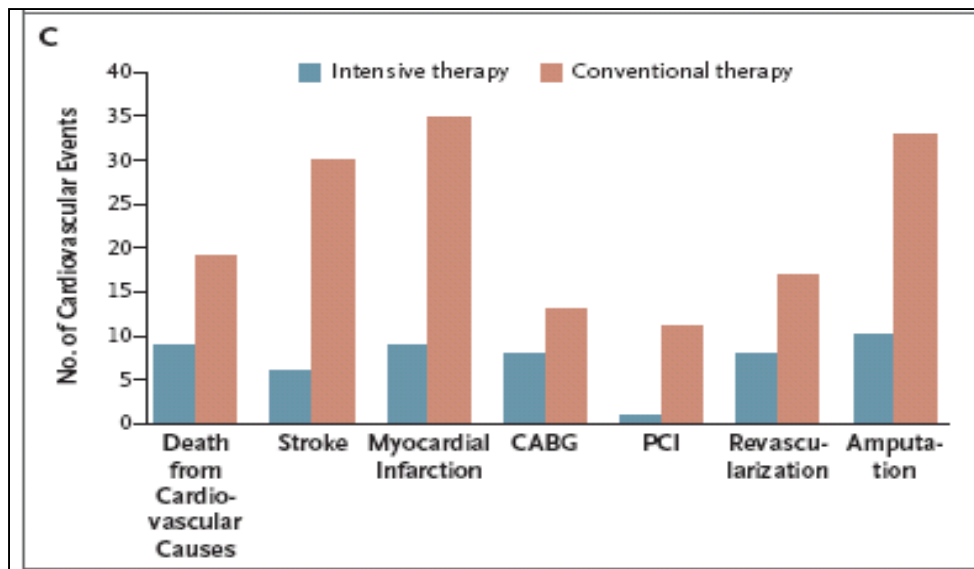
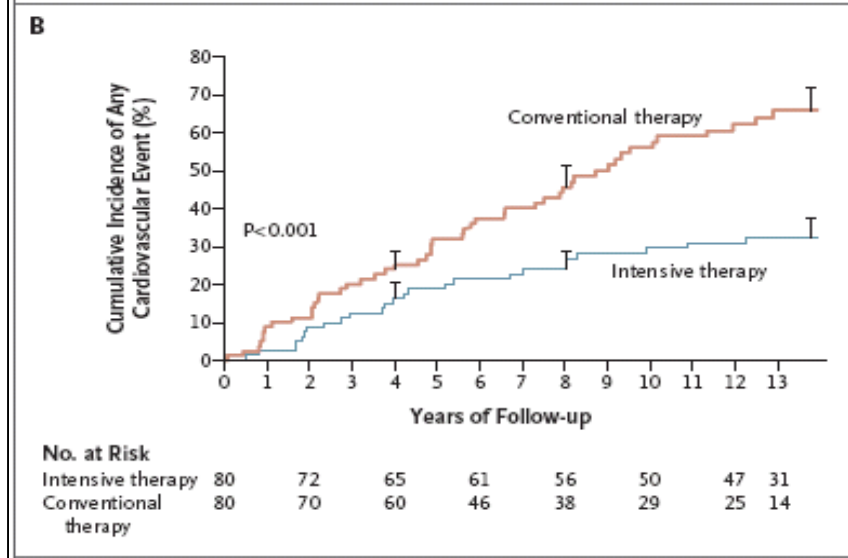
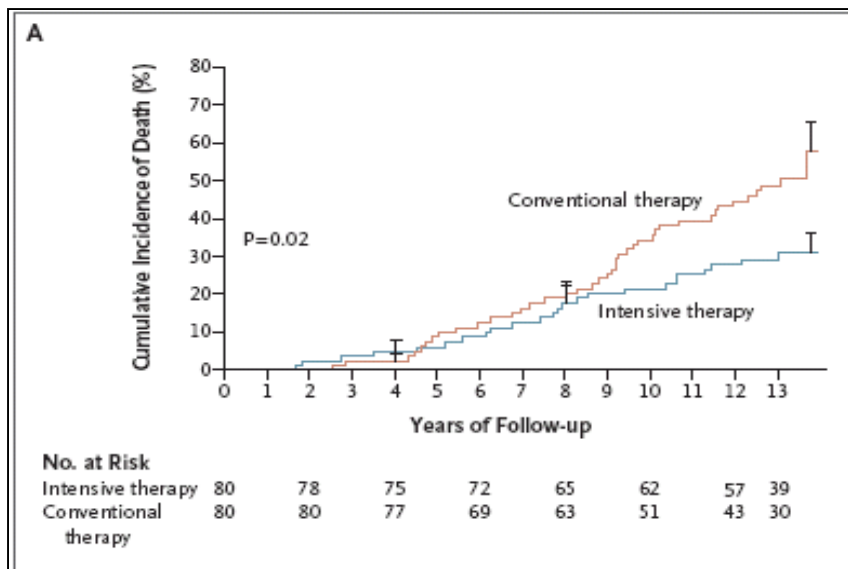
°62%

52%

*81%

67%

Gaede et al NEJM, 2003



Steno-2: n = 160, Microalbuminurie

„Typ 2 Denk 3“

intensiv vs. conventionel

Metformin

Gliclazid

Insulin

ACE-Hemmer

AT-2 Blocker

Diuretica

Ca-Antag.

Beta-BI

Statin

Aspirin

Life Style

NNT = 5

Coaching (follow-up)

