

# Pankreas - Typ 3 Diabetes

## TEB Ludwigsburg 15.06.2011

Dr. med. Andreas Schuler  
Zentrum Innere Medizin der Kreiskliniken GP  
Medizinische Klinik  
Helfenstein Klinik Geislingen  
Gastroenterologie – Diabetologie - Ultraschall DEGUM III



AIM-HSK  
Geislingen

# Diabetes pankreopriv

## *Gliederung*

- Grundlagen, Einführung
- Diagnostik
- Diabetesformen
- Therapie, speziell Typ 3 und Besonderheiten



# Diabetes mellitus

## *diverse Typen*

- Typ 1
  - Betazellzerstörung, absoluter Insulinmangel
- Typ 2
  - Insulinresistenz und /oder Defekt der Betazellsekretion
- Typ 3
  - andere spezifische, sekundäre Diabetestypen

Diabetes Care 1997;20:1183-1197



# Diabetes mellitus

## *Klassifikation - Ursachen*

- Typ1
  - A: immunologisch vermittelt
  - B: idopathisch (unklar)
- Typ2
  - familiäre, genetische Disposition
- Typ 3 (sekundäre Diabetesformen)
  - A: genetische Defekte der Betazelle (MODY 1-3, 4-9)
  - B: genetische Defekte der Insulinwirkung
  - C: Pankreaszerstörung/Verlust von Pankreasgewebe
  - D-H: andere (Endokrinopathien, Medikamente, Infektion, Immun, Genetik...)
- Typ 4
  - Schwangerschaftsdiabetes



# Diabetes mellitus

## *Prävalenz - Risiken*

- Prävalenz DM Typ 1 ca. 250.000/80 Mio
- Pankreopriver DM Typ 3C: max. 10.000/D
- Prävalenz DM2 in Deutschland: ca. 8 Mio./D
  - 40% der Bevölkerung 55-74J gestörte Glucosetoleranz oder DM Typ2, derzeit insgesamt fast 10% der Bevölkerung
- Überlappungsformen Typ 2/3C
- zunehmende Erkrankungsdauer
  - mikrovaskuläre Komplikationen
  - makrovaskuläre Komplikationen
- Haupttodesursache (ca. 75% bei) DM Typ2
  - Herzinfarkt (52% bei DM2, 44% DM1) und Schlaganfall
    - » European Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases Eur Heart J 2007



# Diabetes mellitus Typ1

## *Pathophysiologie*

- Alter: Kind-Jugend
- Sonderform LADA (häufig wenig-kein externer Insulinbedarf)
- Insulinsekretion↓
- Reduktion der  $\beta$ -Zell Masse um  $\geq$ ca. (60-) 90%
- assoziiert mit stattgehabtem Virusinfekt
- assoziiert mit Autoimmunerkrankung



# DM Typ 2, metabolisches Syndrom

## *gestörte Glucosetoleranz*

- früher „latenter Diabetes mellitus Typ 2“
- Blutzuckererhöhung postprandial bzw. im oralen Glucosetoleranztest



# Diabetes mellitus Typ2

## *Pathophysiologie*

- Insulinsekretion↓
- Reduktion der  $\beta$ -Zell Masse um ca. 60%
- gestörte postprandiale Glukagonsekretion ggf. basale Hyperglukagonämie
- Insulinresistenz
- assoziiert mit Übergewicht
- teils beschleunigte Magenentleerung (initial!)





# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3A:
  - genetische Defekte der Betazelle: ca. 2% aller Diabetiker
  - MODY 1-9 (Maturity Onset Diabetes of the Young)
  - autosomal dominante Vererbung
  - typisch: mehrere Generationen bei erstgradigen Verwandten
  - Manifestation <25.LJ
  - keine Ketoazidose bei Erstmanifestation
  - keine diabetesassoz. Antikörper
  - normalgewichtig, nicht insulinpflichtig



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3A:
  - MODY 1-9 (Maturity Onset Diabetes of the Young)
  - Diagnostik: genetische Tests in Speziallabors (teuer!)
  - MODY1:
    - ca. 3%; Gendefekt: HNF-4 $\alpha$ , Verlauf progressiv
    - Therapie: Diät, später Sulfonylharnstoff
  - MODY2:
    - ca. 15%; Gendefekt: Glukokinase, Verlauf milde, stabil
    - Therapie: Diät, später evtl. Sulfonylharnstoff
  - MODY3:
    - ca. 70%; Gendefekt: HNF-1 $\alpha$ , Verlauf progressiv, komplikativ
    - Therapie: Diät, später Sulfonylharnstoff, evtl. Insulin



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3B:
  - genetische Defekte der Insulinwirkung
  - absolute Raritäten
  - TypA Insulinresistenz
  - Leprechaunismus
  - Rabson-Mendenhall-Syndrom
  - lipoatrophischer Diabetes
  - andere



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3C (pankreopriv):
  - Pankreaserkrankung oder –zerstörung
  - Pankreatitis: Alkohol, Fette, autoimmun, viral, medikamentös, andere
  - Trauma
  - Operation (Teil-, komplette Pankreatektomie)
  - Neoplasie (Tumor gut-, bösartig)
  - Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
  - Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheiten)
  - andere



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3D:
  - durch Endokrinopathien (andere Stoffwechselerkrankungen)
  - Nebenniere (Cushing, Phäochromozytom, Aldosteronom)
  - Schilddrüse (Hyperthyreose=Überfunktion)
  - Hypophyse (Somatostatinom, Akromegalie)
  - Pankreas (Glukagonom, VIPome)



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3E:
  - durch diabetogene Medikamente oder Chemikalien
  - Nikotinsäure
  - Kortikosteroide (Kortison)
  - Schilddrüsenhormon
  - $\alpha$ -/ $\beta$ -adrenerge Agonisten
  - Thiazide
  - Interferon- $\alpha$
  - andere



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3F:
  - durch Infektionen
  - Röteln (konnatal)
  - Zytomegalie
  - andere



# Diabetes mellitus Typ3

## *Pathophysiologie*

- Typ 3G:
  - ungewöhnliche immunvermittelte Formen
  - Insulinantikörper
  - Anti-Insulin-Rezeptor-Ak
  - Stiff-Man-Syndrom
  - andere





# Diabetes mellitus Typ3

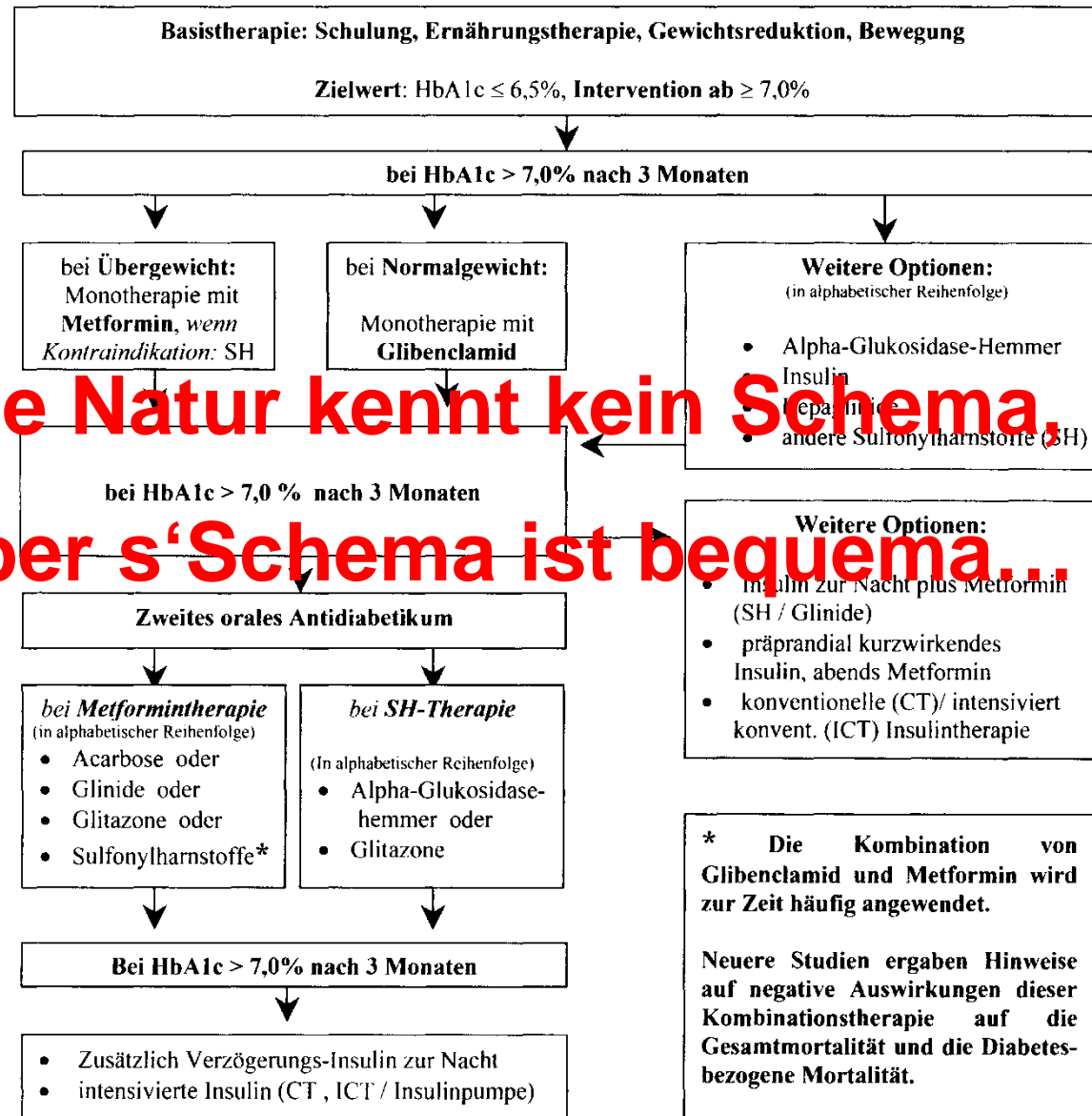
## *Pathophysiologie*

- Typ 3H:
  - andere genetische Syndrome mit DM assoziiert
  - Down-Syndrom
  - Friedreich-Ataxie
  - Chorea Huntington
  - Klinefelter-Syndrom
  - Porphyrie
  - Turner-Syndrom
  - u.a.



# Strukturierte Diabetestherapie

Übersicht 2: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes



Die Natur kennt kein Schema,  
 Aber s'Schema ist bequem...

**\* Die Kombination von Glibenclamid und Metformin wird zur Zeit häufig angewendet.**

Neuere Studien ergaben Hinweise auf negative Auswirkungen dieser Kombinationstherapie auf die Gesamtmortalität und die Diabetes-bezogene Mortalität.



# Antidiabetika

Therapieziel: BZ-(glykämische) Kontrolle

Fachgesellschaft	HbA1c%	Nüchtern-BZ mg/dl	BZ postpr. mg/dl
ADA	<7	120	Ø
IDF Europa	≤6,5	108	135
AACE	≤6,5	108	140



# Antidiabetika

## *Therapie: was ist Evidenz?*

- normnahe BZ reduziert mikro- und makrovaskuläre Komplikationen: Klasse I, Grad A
- ICT bei DM Typ 1 verbessert Morbidität und Mortalität Klasse I, Grad A
- frühe schrittweise Therapieanpassung aufgrund definierter Therapieziele verbessert Morbidität und Mortalität bei DM Typ 2: Klasse IIa, Grad B
- frühe Insulintherapie bei DM Typ 2 mit ungenügender BZ-Kontrolle (Zielparameter!) und exzessiven pp BZ Klasse IIb, Grad C
- Metformin bei DM Typ 2 und Übergewicht Erstlinientherapie Klasse IIb, Grad C

– Rydén L et al. European Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases Eur Heart J 2007



# DM Typ 1/3C

## *Therapie*

- Alle: kohlehydratdefinierte Diabeteskost (BE)
  - es ist nichts verboten, alles prinzipiell erlaubt
  - es muß berechnet und entsprechend mit Insulin (sofort wirksames Insulin) abgedeckt werden
  - tageszeitlich unterschiedlicher Insulinbedarf



# DM Typ 1/3C

## *Therapie*

- Alle:
  - Meiden schnell resorbierbare Kohlenhydrate (BE), d.h. mit hohem glykämischem Index
- Insulinersatztherapie frühzeitig
  - Supplementäres/prandiales Insulin (kurzwirksam)
  - Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT: kurzwirksames plus Basalinsulin)



# DM1/3 – Insulintherapie

## *Gliederung*

- Insulintherapie: Prinzipien
- SIT, SIT+, ICT
- Pumpentherapie
- Zusammenfassung



**Erste  
erfolgreiche  
Insulintherapie  
23.01.1922**



Leonhard Thompson





# Entwicklung der Insulintherapie

- 1922 „Altinsulin“ erste Insulintherapie
- 1936 Verzögerungsinsuline 1 - 2 x pro Tag spritzen
- 1960er Mischinsuline „Konventionelle“ Insulintherapie
- 1970er BZ-Messgeräte „Intensivierte“ Insulintherapie
- 1978 Insulinpumpentherapie
- 1981 Humaninsulin
- 1985 Insulin-PEN
- 1993 DCCT-Studie ICT-Therapie der Wahl bei Typ1
- 1996 schnellwirkende Insulinanaloga
- 1997 UKPDS-Studie
- 2000 Langwirkende Insulinanaloga
- 2007 Kontinuierliche (Gewebe-) BZ-Messung



# Insulintherapie Diabetes mellitus

## Kombinationstherapie

**BOT: basal unterstützte orale Therapie**

Verzögerungsinsulin  
(meist Bed-time-Insulin +  
orales Antidiabetikum)

## Konventionelle Insulintherapie (CT)

1 - 2 Injektionen  
täglich mit einem  
Mischinsulin

## Supplementäre Insulintherapie (SIT, /+)

Kurzwirksames Insulin zu  
den Hauptmahlzeiten  
und evtl. Basalinsulin zur  
Nacht

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)



# Insulintherapie Diabetes mellitus Typ1/3

Kombinationstherapie

BOT: basal unterstützte orale Therapie

Verzögerungsinsulin  
(meist Bed-time-Insulin +  
orales Antidiabetikum

Konventionelle  
Insulintherapie (CT)

1 - 2 Injektionen  
täglich mit einem  
Mischinsulin

Supplementäre  
Insulintherapie (SIT, /+)

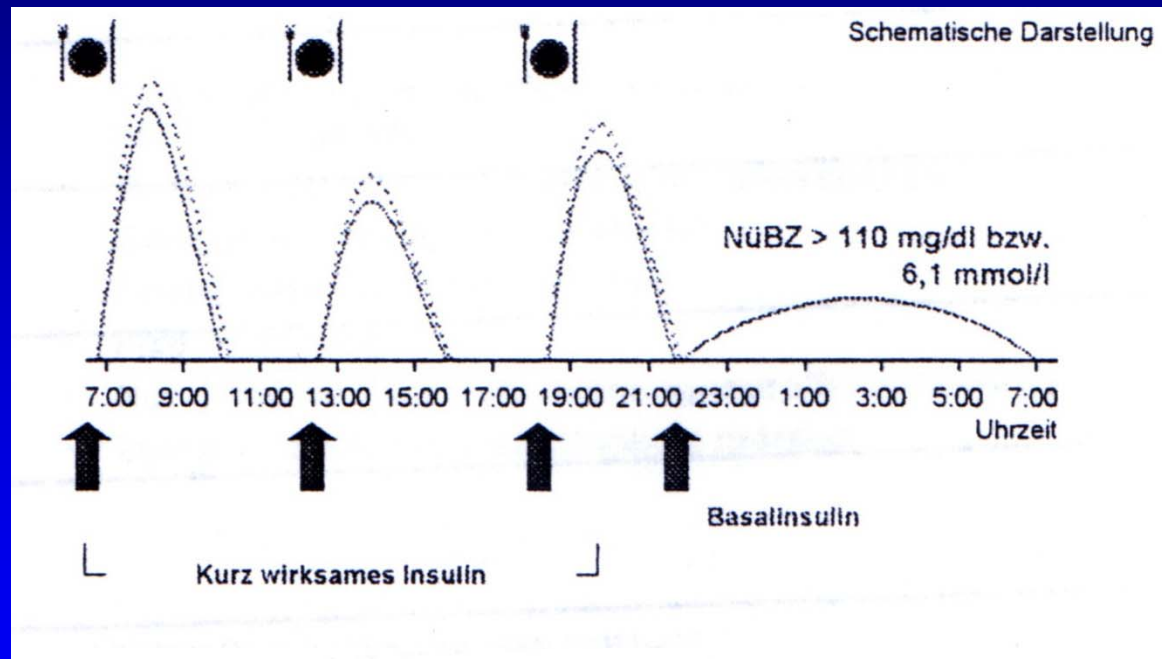
Kurzwirksames Insulin zu  
den Hauptmahlzeiten  
und evtl. Basalinsulin zur  
Nacht

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)



# Insulinprofil der SIT+ mit kurz wirksamem Insulin ergänzt durch ein Basalinsulin zur Nacht

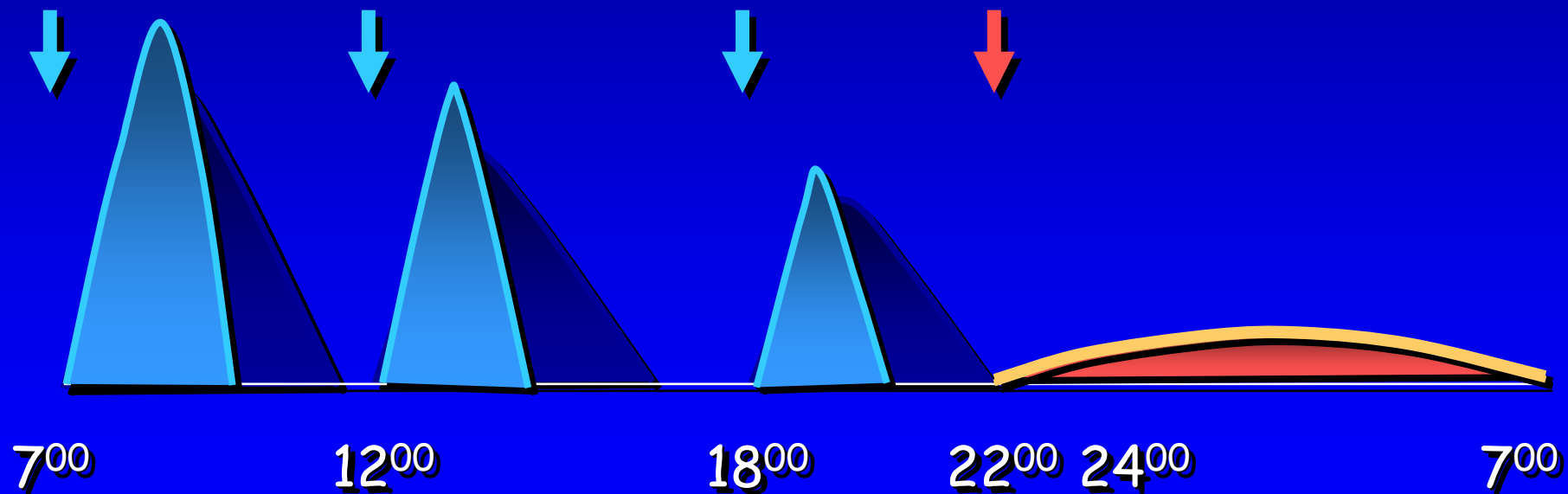


# supplementäre Insulin-Therapie (SIT+) mit Insulin-Analoga

Insulininjektionen

Analoginsulin

Verzögerungsinsulin



# Supplementäre Insulintherapie SIT(+)

Kurzwirks. Insulin zu den Mahlzeiten, ggf. Basal zur Nacht

## Vorteile:

- Physiologische Therapie
- Verbesserte Stoffwechselqualität
- Geringes Hypoglykämierisiko
- Fixe Dosierung möglich
- Flexibilität bei den Mahlzeiten

## Nachteile:

- Mindestens 3 Injektionen pro Tag
- Intensivere Therapieschulung

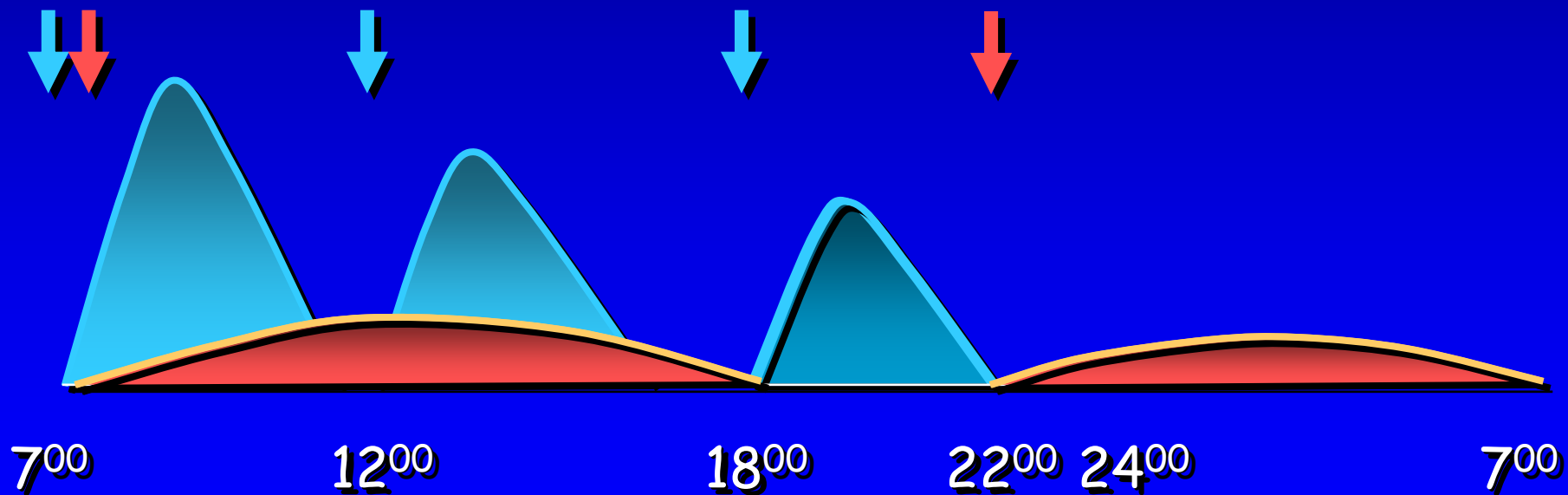


# Intensivierte konventionelle Insulin-Therapie (ICT)

Insulininjektionen

Normalinsulin

Verzögerungsinsulin

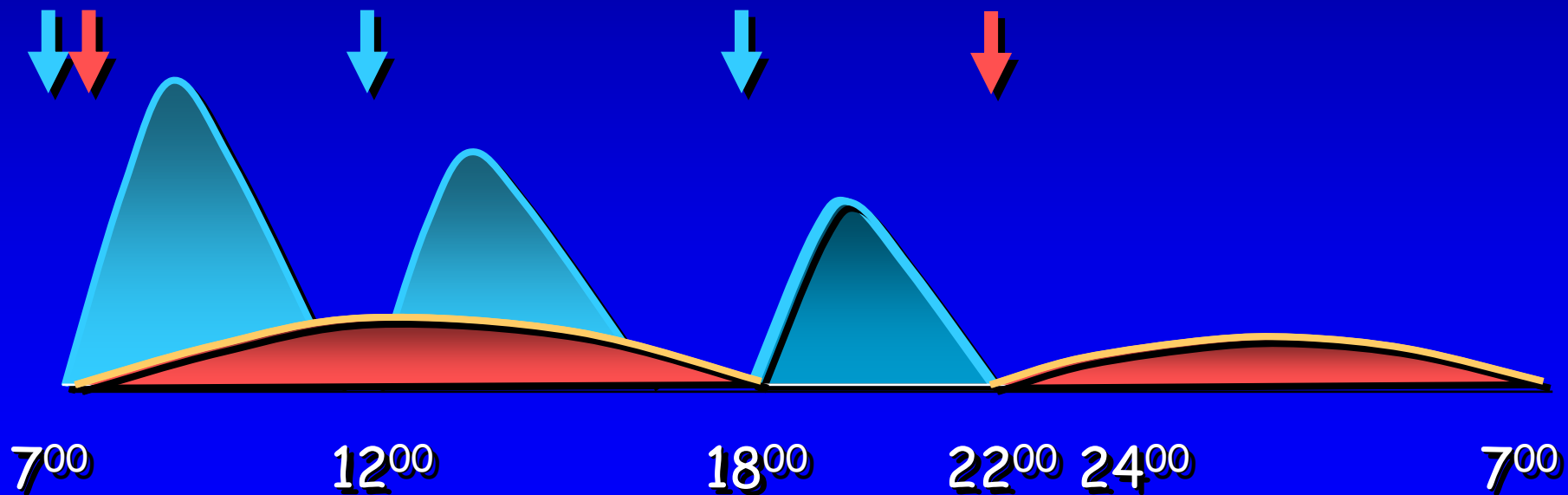


# Intensivierte konventionelle Insulin-Therapie (ICT)

Insulininjektionen

Normalinsulin

Verzögerungsinsulin





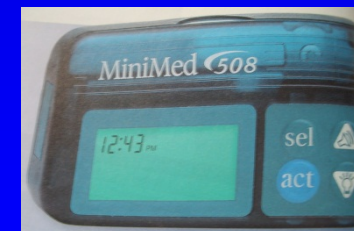
# Art der Insulinapplikation

- Insulinpumpe
  - CSII: continuous subcutaneous insulin infusion
- Nasal (“Spray”)
  - ausgeprägte „Nadelfurcht“



# Verschiedene Pumpenmodelle

- Accu-Chek Spittit
- Accu-Chek D-TRONplus
- MiniMed Paradigm 512
- MiniMed Paradigm 712
- MiniMed 506-508
- Cozmo Deltec
- MedTrust Animas



# Indikationen zur Pumpentherapie 1

- Ausgeprägtes Dawnphänomen,
- nicht beherrschbare BZ-Schwankungen mit häufigen Hypoglykämien (bes. nachts)
- Hypo-Wahrnehmungsstörung
- geplante / bestehende Schwangerschaft
- geringer Insulinbedarf oder besonders hohe Insulindosen
- diabetische Folgeerkrankungen
- nach Pankreas- und Nierentransplantation
- Langzeitbehandlung mit Steroiden



# Indikationen zur Pumpentherapie 2

- Pat. mit stark wechselndem Tagesablauf
- Pat. im Schichtdienst
- Pat. die körperlich und sportlich sehr aktiv sind
- Pat. die > 6x täglich spritzen
- „Time zone jumper“
- Wunsch des Patienten



## Voraussetzungen des Patienten für eine CSII

- Pat. muss die ICT sicher beherrschen
- ausreichende Motivation des Patienten
- Akzeptanz eines „ständigen Begleiters“
- psychische Stabilität
- positive Haltung gegenüber technischen Geräten

Eine genaue Zielklärung muß stattfinden !

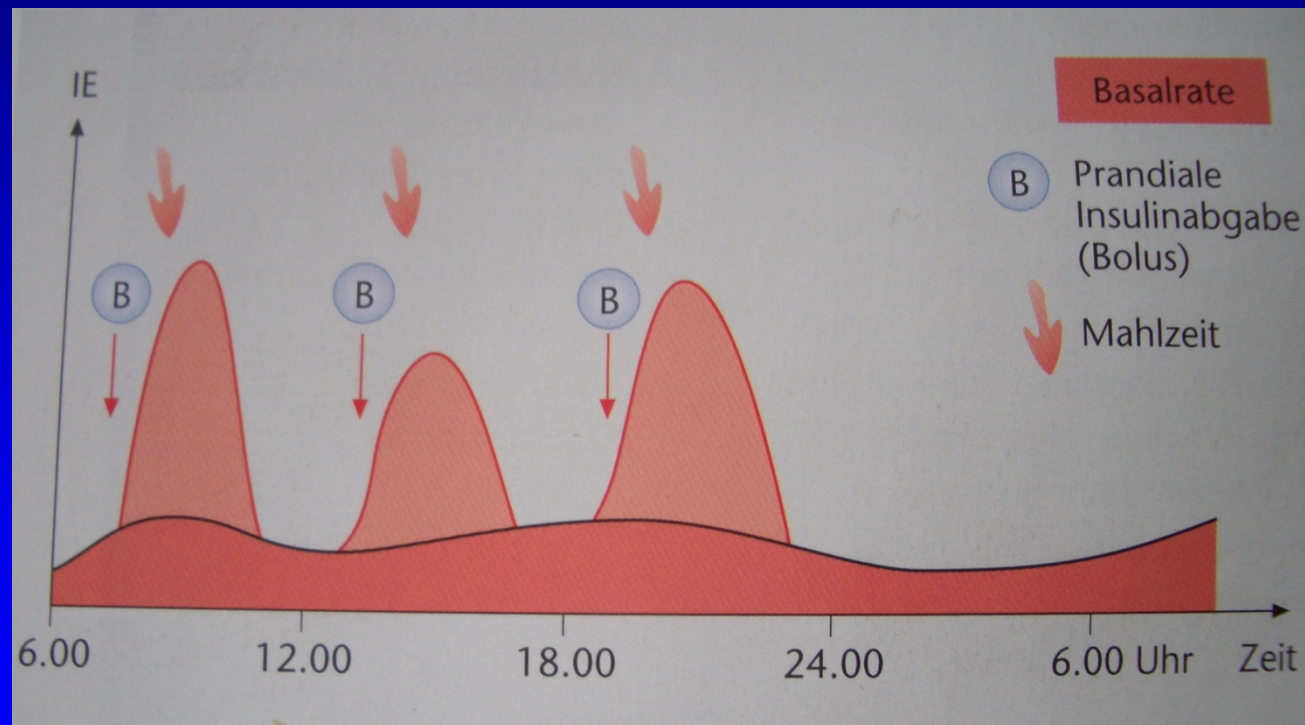


# Kontraindikationen

- Non-Compliance, Unzuverlässigkeit
- reduzierte intellektuelle Fähigkeiten
- mangelnde / fehlende Motivation
- Essstörungen
- Alkohol- und Drogenmissbrauch
- psychische Labilität
- Suizidgefahr



# Wirkprinzipien der CSII 2



# Änderung der Basalrate

Die Basalrate wird nicht punktuell/stündlich verändert, sondern entsprechend dem zirkadianen Rhythmus der Insulinempfindlichkeit in folgenden Blöcken:

- 21.00 - 3.00 Uhr
- 3.00 - 6.00 Uhr
- 6.00 - 9.00 Uhr
- 9.00 - 15.00 Uhr
- 15.00 - 18.00 Uhr
- 18.00 - 21.00 Uhr

prozentual in Schritten von 10- (20) %





# BE-Faktoren

- Verhältnis: 3 - 1 - 2 - 0,5

## Richtwerte:

morgens: 1,5 - 3,0 IE/BE

mittags: 0,5 - 1,5 IE/BE

abends: 0,5 - 1,5 IE/BE

ZM: Mittelwert der vorausgehenden  
und der nachfolgenden MZ

BZ-Werte sollten je nach Insulin nach 2-4 Std. im  
Zielbereich sein.



# DM pankreopriv, Typ 3C

## *Therapiebesonderheiten*

- KH-definierte, fettreduzierte Kost
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie ICT (selten SIT+)
- exokrine Pankreasinsuffizienz (Fehlen von anderen Verdauungsenzymen => Malabsorption!)
- fehlende Gegenregulation durch Glukagonmangel
- häufig stark schwankende BZ-Werte
- höheres Hypoglykämierisiko
- Vermeidung von Untergewicht!

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit...**  
**Jetzt Fragen und Diskussion!**

