

Labormedizin

Interdisziplinäre Entscheidungen in der Diabetologie und Endokrinologie

Julia Szendrödi



Deutsches Diabetes Zentrum
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie

Besondere Aspekte der Labormedizin im Kontext der Diabetologie und Endokrinologie

Endokrine Notfälle: Klinik vor Grenzwert!

Diagnose: Funktionelle Tests: Werte interpretiert im Zusammenhang!

Therapeutische Zielbereiche: Korridore statt Zielwerte!



Endokrinologische Notfälle

Häufige Charakteristika

Relativ selten (ca. 3-5% aller Notfälle in unserer Klinik)

Passieren oft nicht in der Endokrinologie sondern auf „fachfremden“ Stationen

Oft unspezifische Symptomatik

Klinik korreliert oft nicht mit den Laborwerten

Entstehen oft auf dem Boden einer chronischen endokrinen Erkrankung

Leiten oft die Diagnostik einer nicht vorbekannten endokrinologischen Grunderkrankung ein

Oft einfach zu beheben wenn man die Diagnose gestellt hat

Unbehoben jedoch leider oft lebensgefährlich

Jeder Arzt sollte ein Grundwissen zu endokrinen Notfällen haben!



Endokrinologische Notfälle

Fallbeispiel

32 jähriger Patient wegen eines diabetischen Fußsyndroms stationär aufgenommen, Typ 1 Diabetes, versorgt mit Insulinpumpe

Akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes
--> Chirurgisches Konsil: keine Intervention

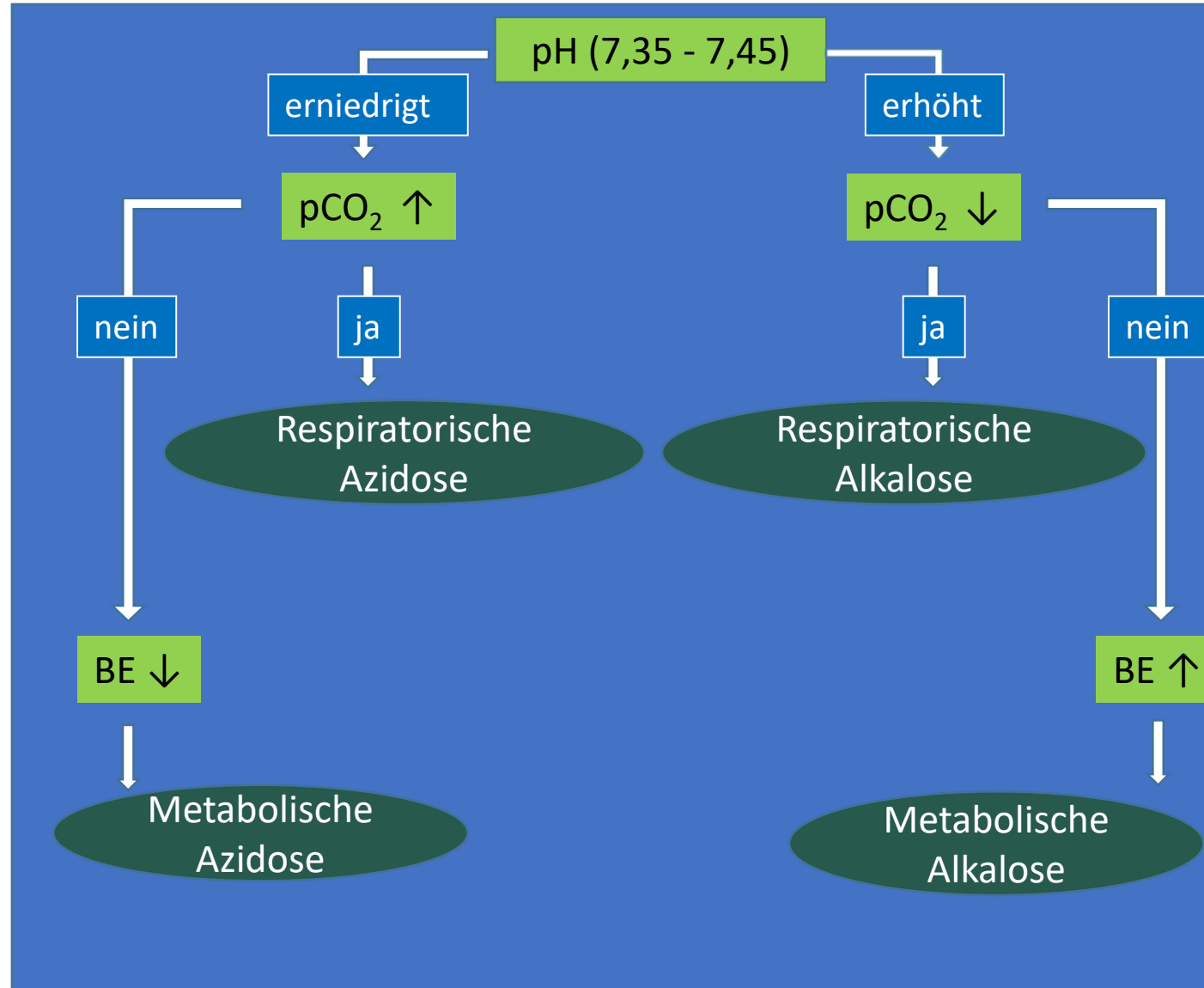
Atemnot und starke Bauchschmerzen, BZ 230 mg/dl
Akutes Abdomen mit V. a. Darmischämie
→ CT-Abdomen mit KM o. B.
→ Blutgase: pH 7,40; Bicarbonat: 11 mmol/l, BE-10
→ Urin-Stix: Ketonurie +++

pH-Wert [7,37 - 7,44]	7,397
CO ₂ -Partialdruck [34 - 44] [mmHg]	20,1
Sauerstoffpartialdruck [65 - 105] [mmHg]	81
Standardbicarbonat [22 - 26] [mmol/l]	11,2
Basenüberschuss [-3 - +3] [mmol/l]	-10,4
Sauerstoffsättigung [95 - 98] [%]	96

Diagnose:

Diabetische Ketoazidose mit Pseudoperitonismus bei Dysfunktion der Insulinpumpe
Respiratorische Kompensation einer metabolischen Azidose daher „Azidose“ trotz noch normalem pH

Exkurs: Blutgasanalyse



Endokrinologische Notfälle

Ketoazidose

2-14 Ketoazidosen / 100 000 Einwohner

1-4 % aller Typ 1 Diabetespatienten haben eine erhöhte Neigung mit Auftreten 1x / Jahr

Symptome:

- Lethargie, Somnolenz, Koma (ca. 10%)
- trockene Haut, Zunge und Schleimhäute
- tiefe, schnelle Atmung (Kussmaul'sche Atmung)
- Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen,
- (sub)- akutes Abdomen (25-50%) [peritoneale Reizerscheinungen, Magen-Darm-Atonie]
- Tachykardie, niedriger RR (Exsikkose) bis hin zu: Volumenmangel mit Schock

Differenzialdiagnose:

HHNKC (hyperosmolares hyperglykämisches nicht-ketoazidotisches Coma)

- 30-70% als Erstmanifestationen eines Typ II Diabetes mellitus

Hypoglykämie

- auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus

Ursachen:

Primärmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1

Absetzen der Insulintherapie bei absolutem Insulinmangel

Iatrogen vor Interventionen Verstopfen/Dislokation des Katheters bei Insulinpumpenträgern

Patient setzt selbstständig Insulin ab bei Fastenperioden (Diarrhoe, kein Appetit → Überlagerung der Grunderkrankung mit Symptomen der Ketoazidose)

Schwere Infektionen z.B. Sepsis

Pathogenese:

absoluter Insulinmangel -> gesteigerte Lipolyse fehlende Glukoseaufnahme -> Lipidoxidation mit fehlender Koppelung an den Zitratzyklus -> Bildung von Ketonkörpern mit metabolischer Azidose

Endokrinologische Notfälle

Laborbefunde bei Ketoazidose

Patienten: meist schlanke, (jüngere), sonst gesunde Typ 1 Diabetes Patienten, seltener Typ 2 Diabetes (zB unter SGLT2 Inhibitoren)

Labor:

BZ muß nicht stark erhöht sein

Metabolische Azidose: pH Wert im Normbereich bei respiratorischer Kompensation

Ketonkörper immer erhöht (Urin-Streifen ist ausreichend)

meist Normokaliämie (Cave: Gesamt – K⁺ vermindert, sinkt mit Insulingabe und mit Ausgleich der Azidose durch Kalium-Protonen Austausch)

Harnstoff-N oft erhöht (gesteigerte Proteolyse)

Triglyzeride immer erhöht (Lipolyse)

Leukozytose (auch ohne Infektion, daher Verlauf beobachten)



- **viele Laborwerte noch im Normbereich bei kritisch kranken Patienten!!**
- **Auch umgekehrt: Werte außerhalb des Normbereiches als Normvarianten ohne Klinik, daher LEINE LABORBESTIMMUNG OHNE SPEZIFISCHE FRAGE ODER THERAPEUTISCHE KONSEQUENZ!! NICHT UNSELEKTIV WERTE FORDERN**

Endokrinologische Notfälle

Therapie Ketoazidose

Monitoring: 1-stündl.! Na, K, BZ, pH, pCO₂,
Flüssigkeit:

NaCl 0,9% 1-2 l initial, dann 250 ml/h

BZ < 200 mg% Glucose 50% 5-20 ml/h

Kalium 20 mmol/h, dann nach Werten

Insulin:

**→ 0.1 IE/kg/Stunde Insulingabe bis zum Verschwinden der Ketonkörper
durch Auffüllen der intrazellulären Glukose und Hemmung der Lipolyse,
Cave: Hypokaliämie!**

Bicarbonat: i.d.R. nur bei pH < 7,1



Endokrinologische Notfälle

Laborbefunde bei Hyperosmolarer Hyperglykämischem Koma

Patienten: meist übergewichtige, ältere multimorbide Patienten mit Typ 2 Diabetes

Labor:

Blutzucker meist $> 600 \text{ mg\%}$

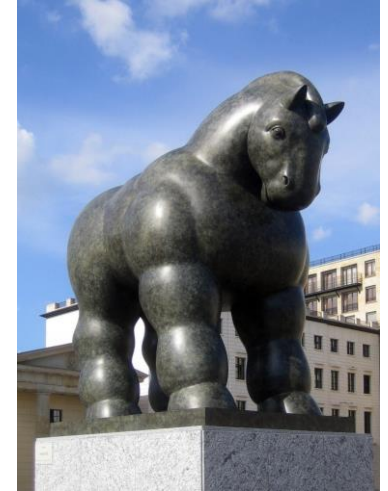
Osmolarität im Serum $> 350 \text{ mosm/l}$

Ketone negativ, Blut - pH ok ausser bei Niereninsuffizienz ☐

Meist Hyponatriämie ($< 135 \text{ mmol/l}$),

Hypernatriämie bei starker Dehydratation auch möglich !

Kalium zwischen 2 und 7 mmol/l je nach Nierenfunktion !



Pathogenese: relativer Insulinmangel + akutes Ereignis, gestörtes Durstzentrum, Multimorbidität

Klinik: Volumenverlust, Hyperosmolarität, Fieber, auch ohne Infektion, erhöhte **Osmolarität**, Tachykardie, niedriger RR **Exsikkose**, Tremor, Faszikulationen, Desorientiertheit, Somnolenz, Koma

Therapie: Flüssigkeit, nur wenig Insulin nötig, rasche BZ Senkung vermeiden, Elektrolyte und Ausscheidung beobachten (Cave iatrogenes Lungenödem, Na nur 8 mmol/24 Std, Glukose: 50-100/Stunde senken)

Endokrinologische Notfälle

Fallbeispiel

42 jährige Patientin, Immunsuppression seit Herztransplantation vor 6 Jahren mit Takrolimus, Prednisolon

Akute Verschlechterung: Vorstellung nach 24 h mit

Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel,

Temp. 40 C; Somnolenz; RR: 70/40 mm Hg; Puls 125, CRP und PCT erhöht, Leukozytose → Intensivstation

vorläufige Diagnose:

V. a. septischen Schock

Maßnahmen:

Intubation, Volumen, Katecholamine, Prednisolon, Antibiose

Verlauf:

nach 12 h Pat fieberfrei, kreislaufstabil, Extubation, Procalcitonin (PCT) <0,1 ng/ml

Diagnose:

Akute Nebenniereninsuffizienz „Addisonkrise“ bei chronischer Prednisolongabe, ausgelöst durch gastrointestinalen Infekt und Pausierung der Prednisoloneinnahme

Endokrinologische Notfälle

Laborbefunde bei AddisonKrise

Labor: Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie

Akut keine Relevanz:

Cortisolspiegel

Diagnostik darf Substitution nicht verzögern!!

→ **i.v. Bolus 50 bis 100 mg Hydrocortison oder 25 bis 50 mg Prednisolon,**

→ **Dauerinfusion 200 mg Hydrocortison/24h,**

Im Verlauf Nachweis durch:

ACTH Test, 24 Cortisolausscheidung im Urin nach Pause Hydrocortison

Ursache: NNR-Insuffizienz in Kombination mit plötzlicher schwerer anderer Erkrankung

Häufiger sekundär (hypophysär) als primär (NNR Insuffizienz: Steroide, Autoimmunsyndrome)

Klinik: Fieber (anfangs Untertemperatur), Abdominelle Schmerzen, Stupor, Somnolenz, Koma, Dehydratation

Schwere Hypotension bis Schock



Besondere Aspekte der Labormedizin im Kontext der Diabetologie und Endokrinologie

Endokrine Notfälle: Klinik vor Grenzwert!

Diagnose: Funktionelle Tests: Werte interpretiert im Zusammenhang!

Therapeutische Zielbereiche: Korridore statt Zielwerte!



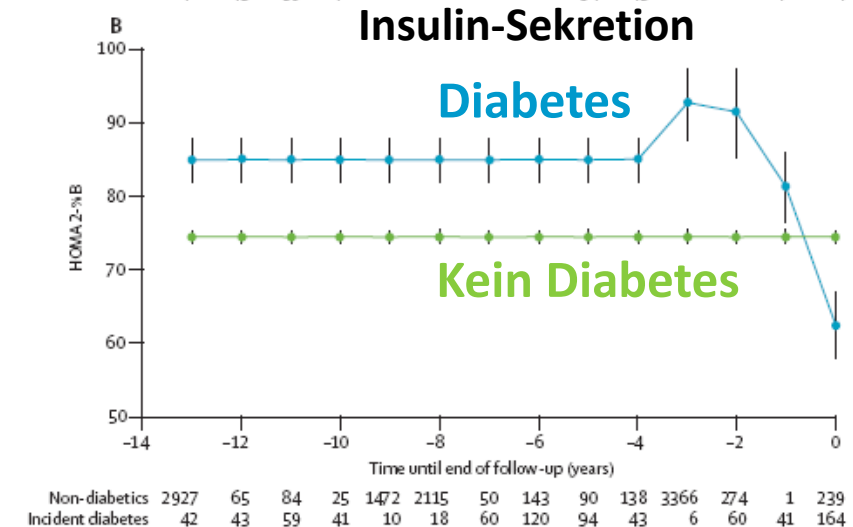
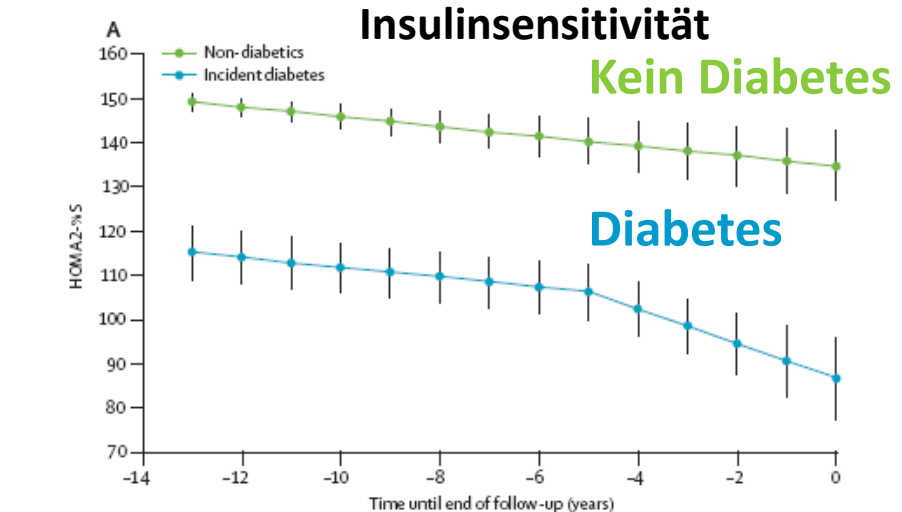
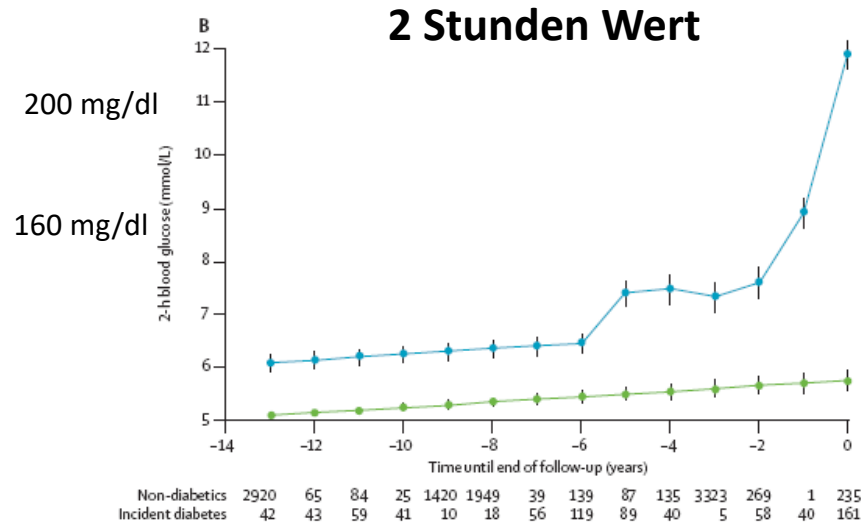
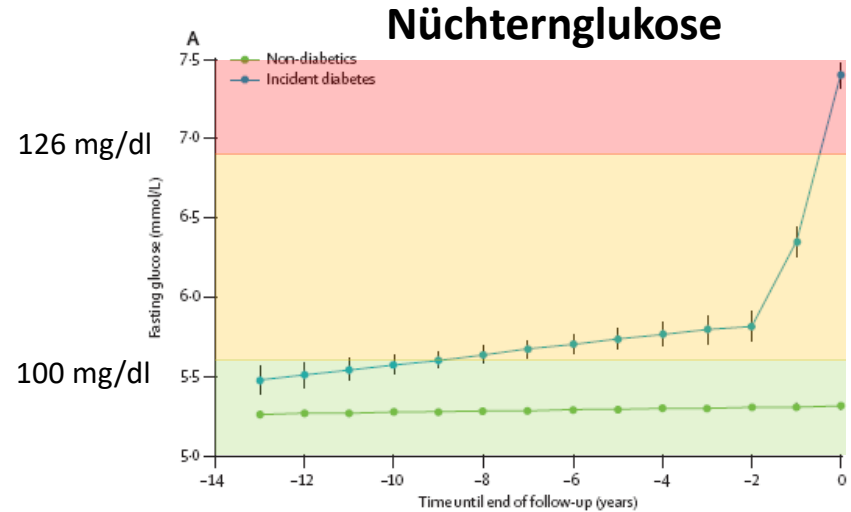
Diabetes mellitus

=

Gruppe heterogener Erkrankungen mit gemeinsamem
Merkmal der Hyperglykämie

(auf Grund einer Störung der Insulinsekretion, Insulinwirkung oder
Kombination beider)

Vom Prädiabetes zum Typ 2 Diabetes



Diagnostik des Diabetes

Laborbefunde

- Nüchtern – Glukosewert
- Gelegenheitsblutzucker
- BZ-Tagesprofil
- Oraler Glukosetoleranztest
- HbA_{1C}

Insulin, C-Peptid, Proinsulin
KAUM INDIKATIONEN!

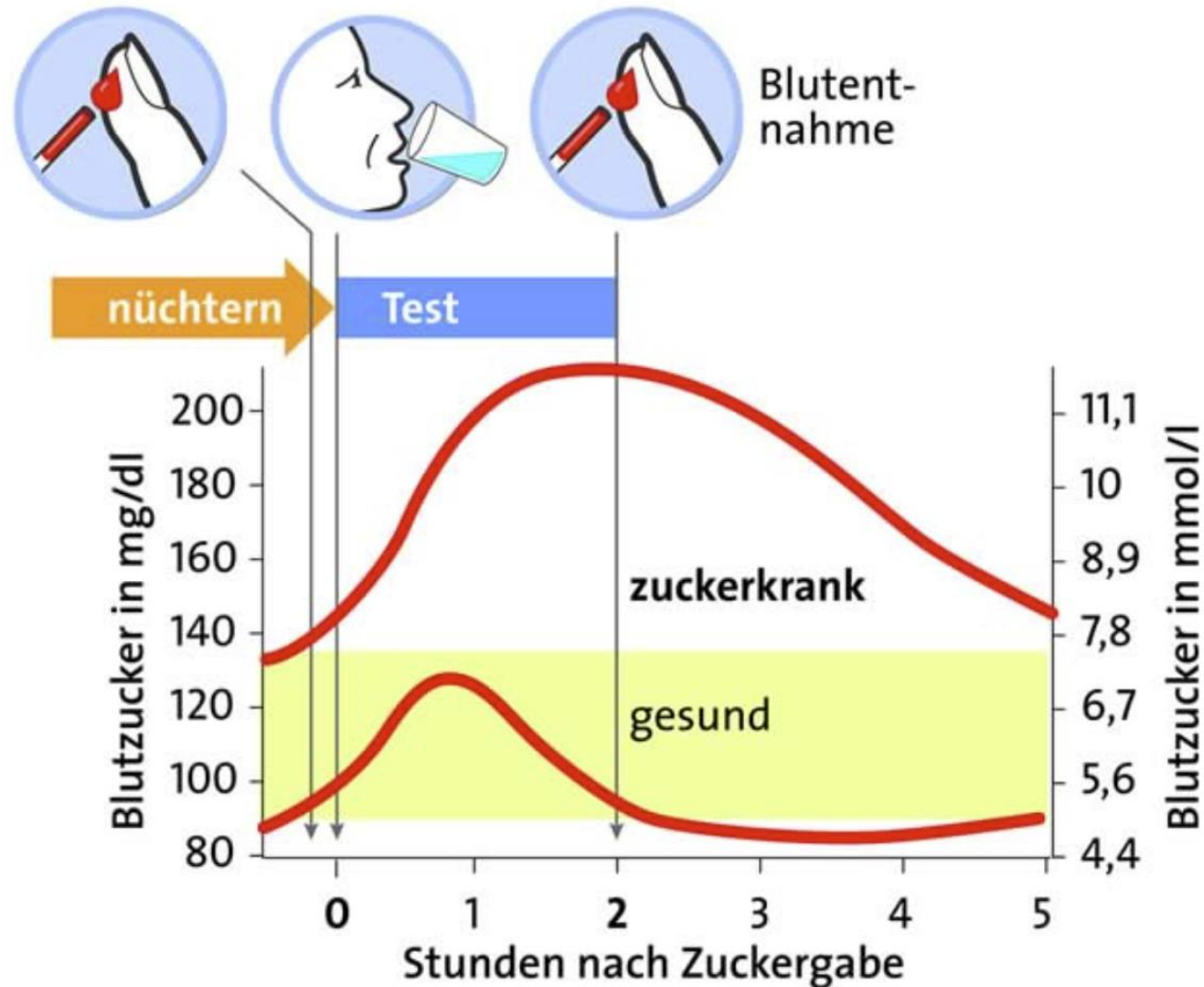
- Bestimmung nach 10h Nahrungskarenz
- **Wichtig: Präanalytik!**
- Goldstandard: venöses Plasma
- Glykolyse nach Entnahme weiterhin ablaufend

- Beurteilung der Glukosetoleranz unter standardisierten Stimulationsbedingungen
- Testdurchführung nach 10h Nahrungskarenz
- Nüchternabnahme
- innerhalb von 5 min 300 ml mit 75g Glucose

- Glykierung: nichtenzymatische Reaktion von Glukose mit Hämoglobin
- irreversibel → Elimination erst mit Abbau der Ery nach 120d
- Glukosegedächtnis
- Korrelation des glykierten Hb mit Höhe + Dauer hyperglykämischer Stoffwechsellaage

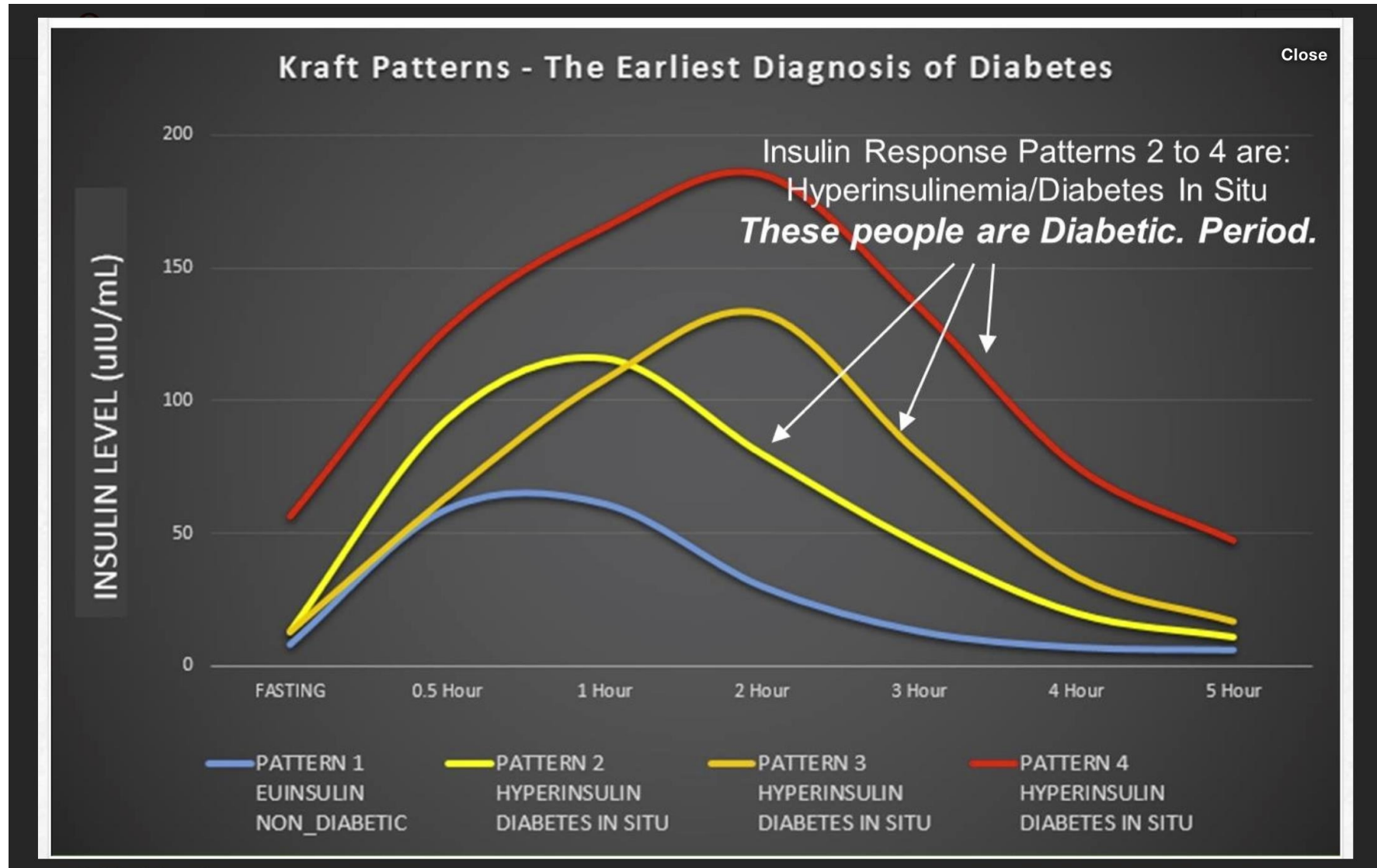
Endokrinologische Tests

Laborbefunde beim OGTT



Endokrinologische Tests

Glukosewerte mit erhöhten Insulinwerten im OGTT



Starke Insulinresistenz

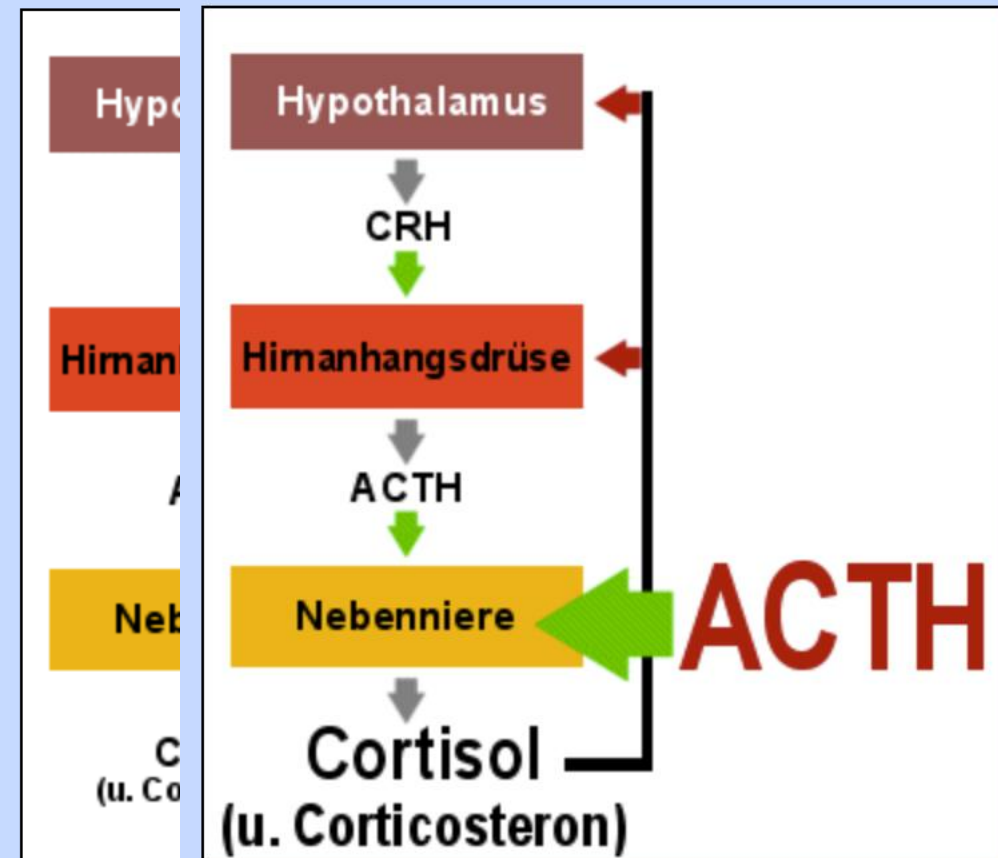
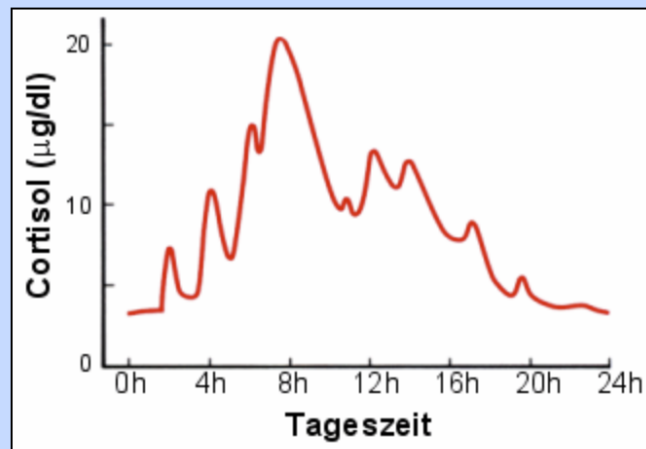
Normale Insulinsekretion

Endokrinologische Tests

Laborwerte bei NNR-Insuffizienz, ACTH Test

Referenzwerte (Erwachsene)

	Bereich	Einheit	Bereich	Einheit
Blutabnahme um 8h	5 - 25	µg/dl	138 - 690	nmo
Blutabnahme um 24h	bis 5	µg/dl	bis 138	nmo
Harn	20-90	µg/24h	55 - 248	nmol/24h
Speichel um 8h	0.4 - 1.0	µg/dl	11 - 28	nmo
Speichel um 20h	0.08 - 0.13	µg/dl	2 - 4	nmo



Besondere Aspekte der Labormedizin im Kontext der Diabetologie und Endokrinologie

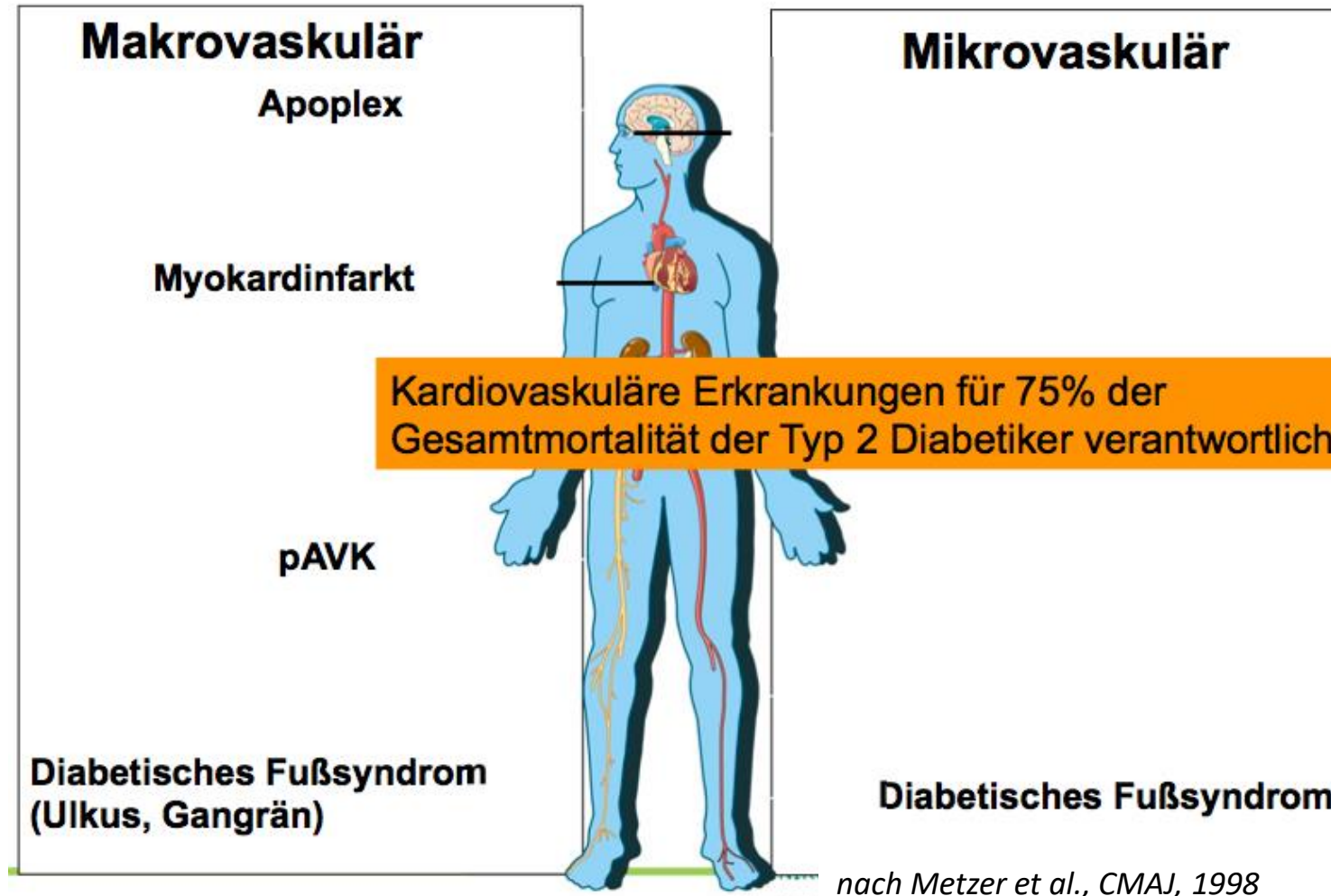
Endokrine Notfälle: Klinik vor Grenzwert!

Diagnose: Funktionelle Tests: Werte interpretiert im Zusammenhang!

Therapeutische Zielbereiche: Korridore statt Zielwerte!



Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen



Therapeutische Zielbereiche

Korridore statt Zielwerte: was davon ist quantifizierbar?

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der **Lebensqualität**
- **Kompetenzsteigerung** im Umgang mit Erkrankung
- Förderung der **Therapieadhärenz**
- Reduktion des Risikos für **Folgekomplikationen**
- Vermeidung und Behandlung von **Symptomen** durch die Verbesserung der **Stoffwechseleinstellung**
- Minimierung der **Nebenwirkungen** der Therapie (z.B. schwere Hypoglykämien, starke Gewichtszunahme)
- Reduktion von **Morbidität** und **Mortalität**



Therapeutische Zielbereiche

Korridore statt Zielwerte: was davon ist quantifizierbar?

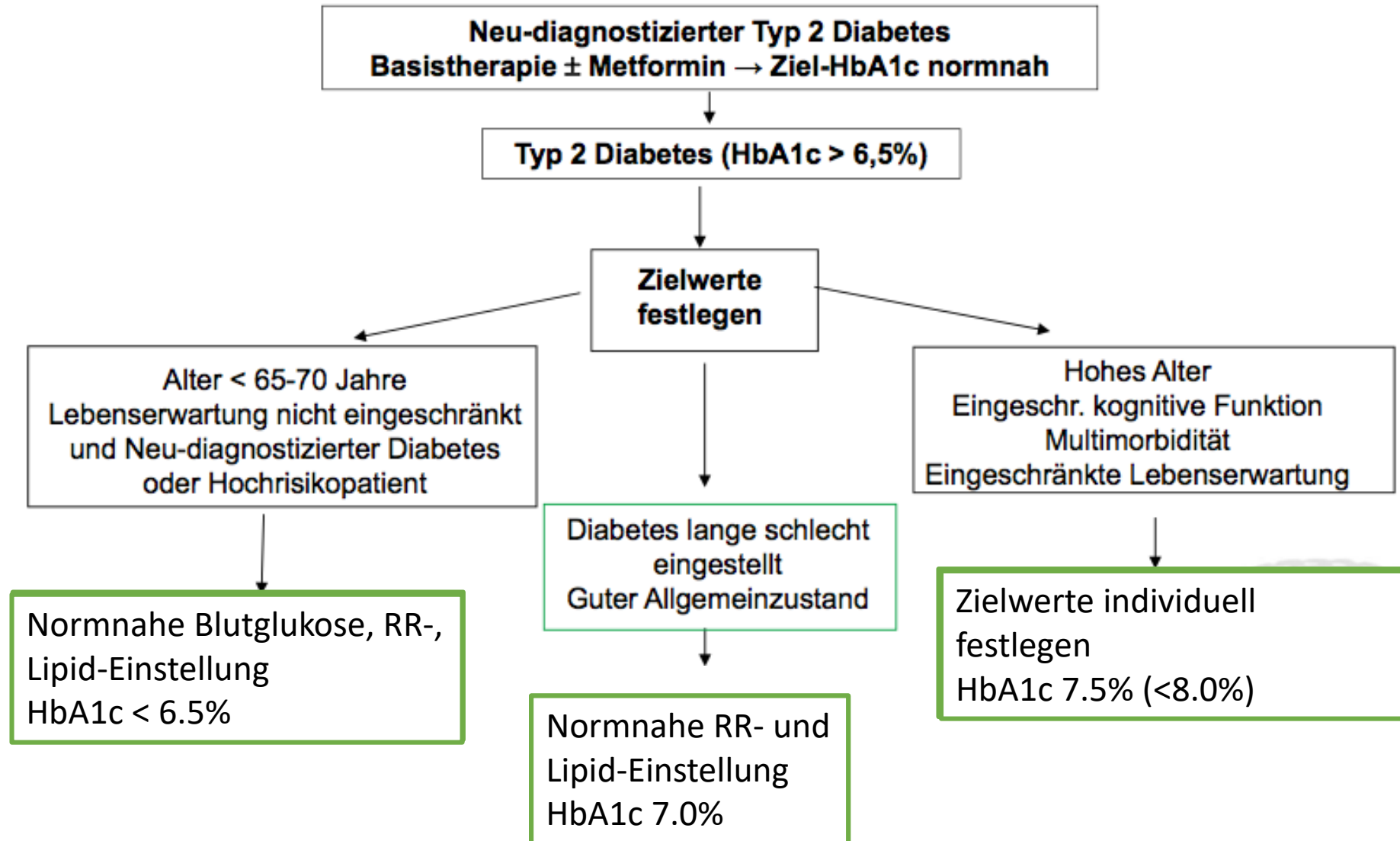
Orientierungsgrößen der Therapieziele HbA1c, Plasmaglukose, Lipide, Körpergewicht, Blutdruck

- **Patientenpräferenz** nach Aufklärung
- **Alter** und **Ko-Morbidität**
- **Nutzen** (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und **Schaden** (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen

Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur unter folgenden Bedingungen erfolgen:

- Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar
- Absenkung durch Medikamente erreichbar, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis...) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist

Individuelle Therapieplanung bei Patienten mit Typ-2 Diabetes



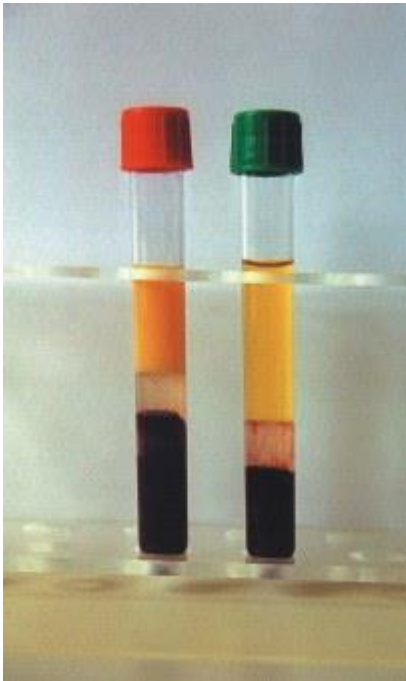
► **Tab. 1** Orientierungsgrößen für mittelbare Therapieziele.

Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele	
	mg/dl	mmol/l
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100 – 125	5,6 – 6,9
postprandiale Plasmaglukose (venös) 1 – 2 Std. postprandial	140 – 199	7,8 – 11,0
Indikator	Individualisierung der Therapieziele	
HbA _{1c}	HbA _{1c} -Zielkorridor von 6,5 – 7,5 % (48 – 58 mmol/mol Hb) zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Bei multimorbiden älteren Menschen und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung HbA _{1c} < 8,0 % (64 mmol/mol Hb), seltener < 8,5 % (69 mmol/mol Hb)	
Harnsäure Lipide	Serumspiegel ≤ 6,0 mg/dl (357 µmol/l) [7] LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l); bei KHK oder weiteren Risikofaktoren < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) und mindestens eine 50 %ige Senkung	
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	bei BMI von 27 bis 35 kg/m ² : > 5 % Gewichtsabnahme; bei BMI > 35 kg/m ² : > 10 % Gewichtsabnahme	
Blutdruck	systolischer Blutdruck: < 140 mmHg; diastolischer Blutdruck: 80 mmHg optimal um 130/80 mmHg, insbesondere bei hohem kardiovaskulärem und renalem Risiko und wenn die Therapie ohne relevante Nebenwirkungen ist	

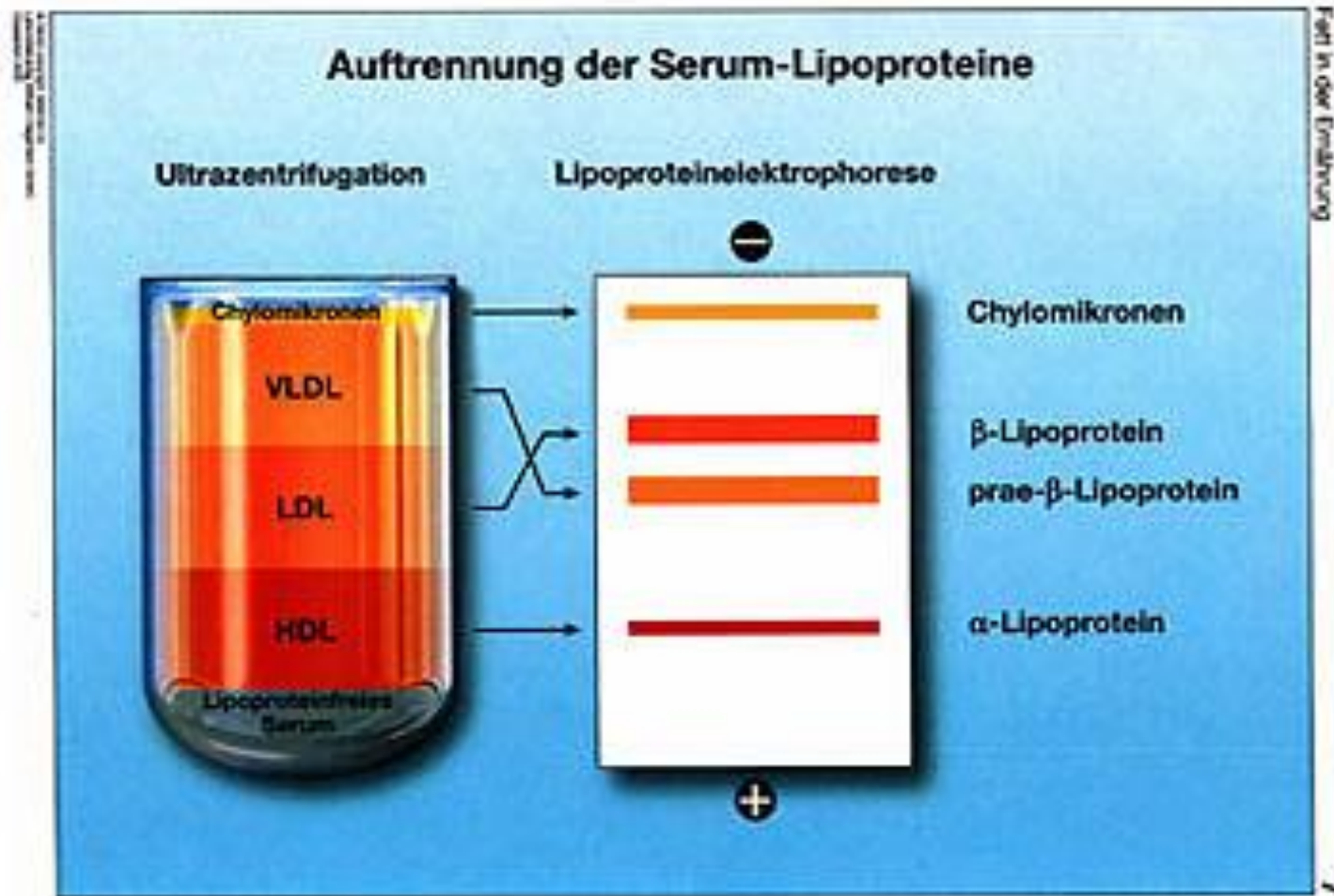
Therapeutische Zielbereiche

Korridore statt Zielwerte: Fettstoffwechsel

- Erstdiagnostik Fettstoffwechselstörung:
 - Nüchtern-Lipoproteinprofil:
 - Gesamtcholesterin
 - Triglyzeride
 - LDL-C
 - HDL-C

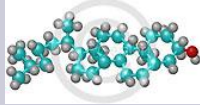
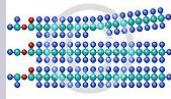
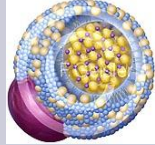
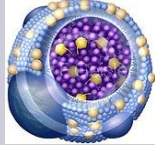


Arten von Lipoproteine



Therapeutische Zielbereiche

Fettstoffwechsel:Präanalytik

	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-C	HDL-C
Stabilität	 <p>stabiler Analyt mit unwesentlichen Schwankungen durch Nahrungsaufnahme, altersabhängig</p>	 <p>intraindividuelle Variation, nahrungsabhängige Schwankungen von 40%</p>	 <p>unbeeinflusst von Nahrung</p>	 <p>Postprandial niedrigere Wertlage, monatliche intraindividuelle Schwankungen von 7%, intraindividuelle Variabilität bei Rauchern ↑</p>
Präanalytische Einflussfaktoren	<p>↑ 10%: >3min Stauung, stehender Patient</p>	<p>12-14h Nahrungskarenz 3d Alkoholkarenz</p>	<p>↑: >3min Stauung, stehender Patient</p>	<p>Nahrungskarenz ↑ 10%: >3min Stauung, stehender Patient</p>
	<p>Werte >200mg/dl → Differenzierung in HDL-C und LDL-C</p>	<p>Triglyzeride >1000mg/dl → mögliches Auslösen einer akuten Pankreatitis</p>	<p>FRIEDEWALD-Formel: $\text{LDL-C} = (\text{Gesamt-Chol.}) - (\text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$ </p>	

Therapeutische Zielbereiche

Fettstoffwechsel: Fallbeispiel

UKPDS Risk Engine v2.0

Input

Age now: 62 years HbA1c: 8.1 %
Diabetes: 10 years Systolic: 140 mm
Sex: ☒ Male ☐ Female Total: 190 mg/dl
Atrial: ☒ No ☐ Yes HDL: 40 mg/dl
Ethnicity: White
Smoking: Current smoker

Output

10 year risk 0 15 30 100

CHD:	36.2%	
Fatal CHD:	25.5%	
Stroke:	15.4%	
Fatal stroke:	2.3%	

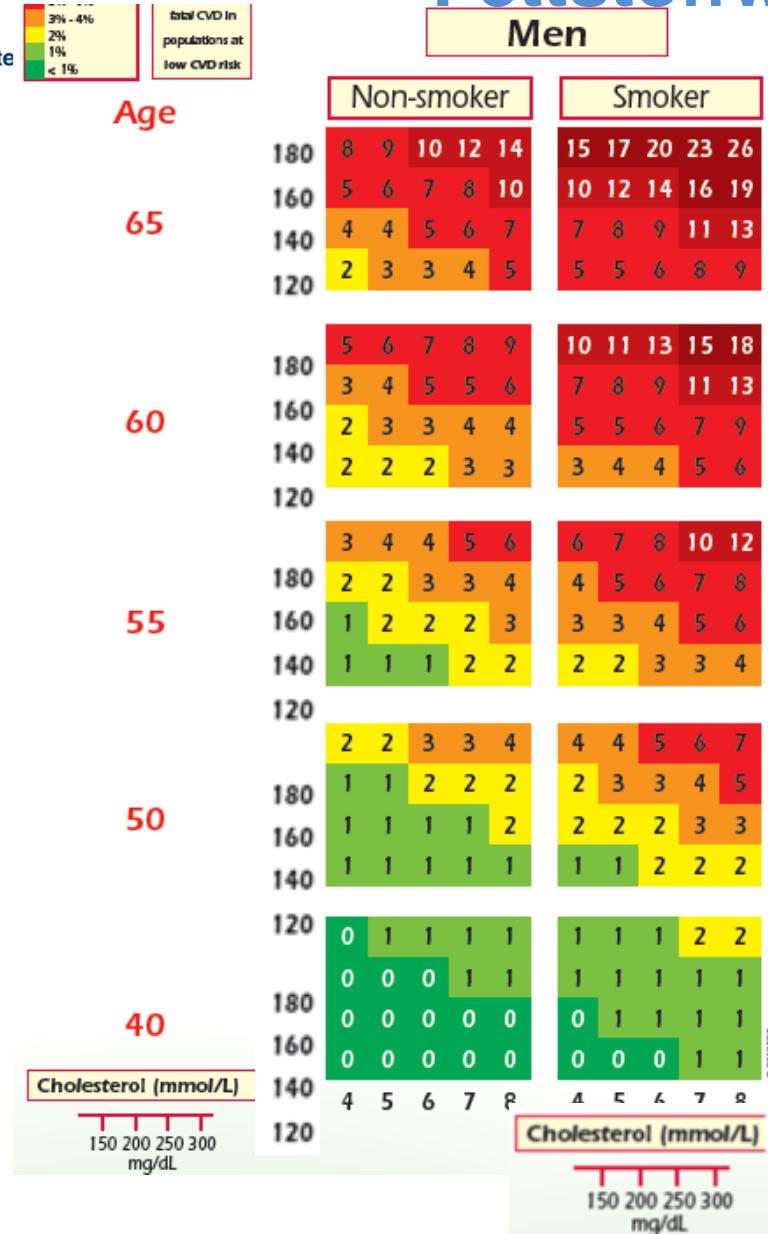
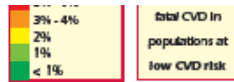
Adjusted for regression dilution

Calculate Copy Print
Help Exit

- Männlich
- Alter 62 Jahre
- langjähriger Raucher
- systolischer Blutdruck 140 mmHg
- Gesamtcholesterin 190 mg/dl, LDL 98 mg/dl

Therapeutische Zielbereiche

Fettstoffwechsel: Fallbeispiel



- Männlich
- Alter 62 Jahre
- langjähriger Raucher
- systolischer Blutdruck 140 mmHg
- Gesamtcholesterin 190 mg/dl, LDL 98 mg/dl

Table 3 Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Therapeutische Zielbereiche

Fettstoffwechsel: Abhängig vom Risikoprofil

Kardiovaskuläres Risiko		LDL-Cholesterin
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Z. n. Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall, paVb • Diabetes mit Endorganschaden • Schwere Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/min) • 10 Jahres Risiko für tödliches kardiovaskuläres Ereignis $\geq 10\%$ 	< 70 mg/dl (Ausgangswert zw. 70 -135 mg/dl -> 50% Reduktion)
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Stark erhöhtes Einzelrisiko (familiäre Hypercholesterinämie, RR $\geq 180/110$ mmHg) • Diabetes • Niereninsuffizienz GFR 30-59 ml/min • 10 Jahres Risiko ≥ 5 und $\leq 10\%$ 	< 100 mg/dl (Ausgangswert zw. 100 - 200 mg/dl -> 50% Reduktion)
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Jahres Risiko ≥ 1 und $\leq 5\%$ 	< 115 mg/dl
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Jahres Risiko <1% 	< 115 mg/dl

nach Leitlinie ESC + EAS 2016

Besondere Aspekte der Labormedizin im Kontext der Diabetologie und Endokrinologie

Endokrine Notfälle: Klinik vor Grenzwert!

Beispiel: Ketoazidose, Addison

Diagnose: Funktionelle Tests: Werte interpretiert im Zusammenhang!

Beispiel: NNR-Insuffizienz, Diabetes

Therapeutische Zielbereiche: Korridore statt Zielwerte!

Beispiel: HbA1c und Cholesterin bei erhöhtem KHK Risiko



Vielen Dank für Ihre Zeit!

julia.szendroedi@ddz.de



Klinisches Studienzentrum

Deutsches Diabetes-Zentrum,
Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
E-Mail: studienzentrum@ddz.de

Tel.: 0211-33 82 209



Klinik für Endokrinologie und Diabetologie

Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: endokrinologie@med.uni-duesseldorf.de

Tel.: 0211-81 04 818 (Klinisches Sekretariat)