

«Das kann ja Eiter werden....»

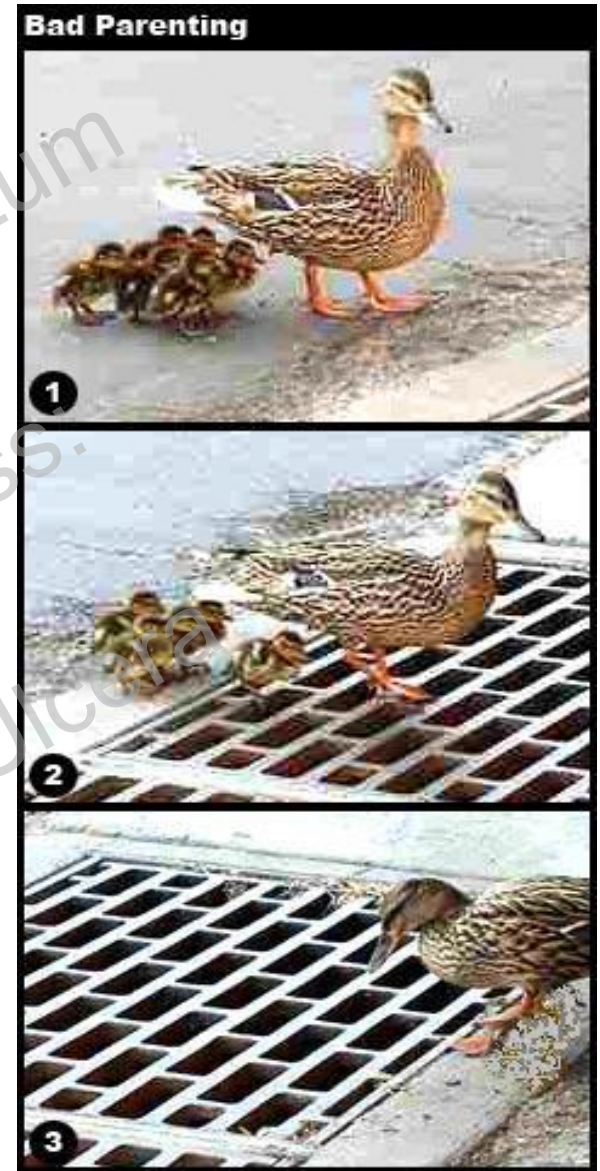
Blutzuckerkontrolle und ihr Einfluss auf Infektrisiko und Wundheilung



Barbara Felix KSBL Bruderholz Innere Medizin
Leitende Ärztin Diabetologie und Stoffwechsel

Gliederung

- Epidemiologie des DFS
- Diabetes als Ursache des DFS
- Einfluss auf die Wundheilung durch
 - Hyperglykämie
 - Entzündung (systemisch und lokal)
 - Neuropathie und Neuropeptide



Epidemiologie 1985 - 2017

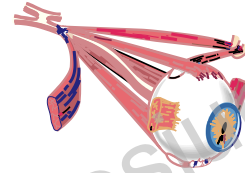
- Inzidenz und Prävalenz des Diabetes steigend
- Jährliche Inzidenz 2.2% (UK), Weltweit 6.3%
- 15%-35% der Diabetiker entwickeln ein Fussulkus (>50 Jahre, Typ 2 Diabetes) während ihres Lebens
- Häufigste mikrovaskuläre Diabeteskomplikation
- Schätzung der IDF 2015: 9.1-26 Mio Fussulcera pro Jahr weltweit
- 6-20% der Hospitalisationen von Diabetikern auf Grund von Fussulcera
- in 20-30% der Ulcera kommt es zu einer Amputation
- Bei 30-50% erneute Amputation innerhalb von 1-3 Jahren
- 50% Todesrate nach erstmaliger Unterschenkel-Amputation innerhalb von 5 Jahren
- 5 Jahres Mortalität um 2,5fach erhöht bei Diabetikern mit einer Anamnese von DFS

Pecoraro R.E., 1990, Larson J., 1994, Sanders L.J., 1994, Palumbo J.P., 1985, Litzelmann D.K., 1997, Reiber G.E., 1995, Health Care Financing Review, 1996

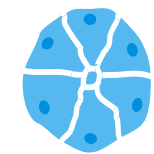
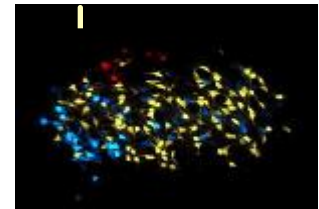
Amstrong D. NEJM 2017;376:2367-75.

Diabetes als chronische Glukose-Toxizität

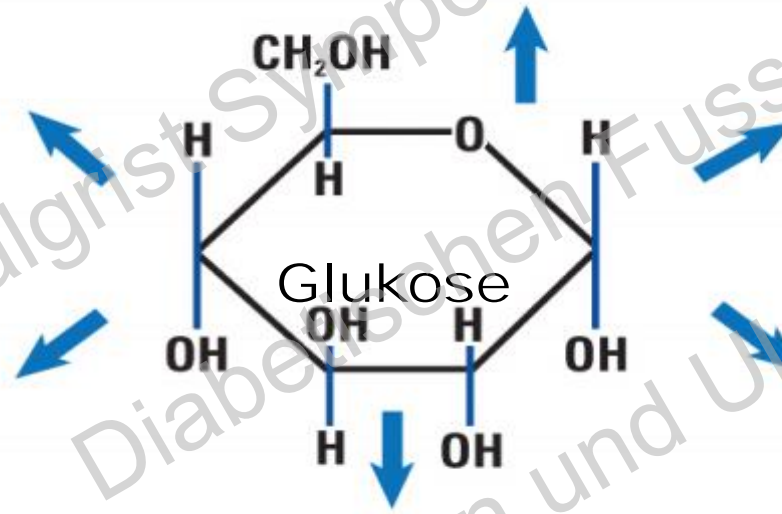
Nephropathie



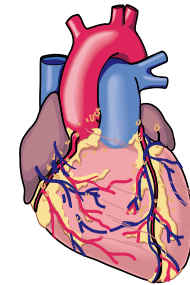
Retinopathie



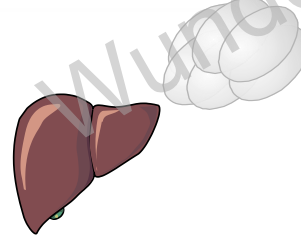
β -Zell-Defekt



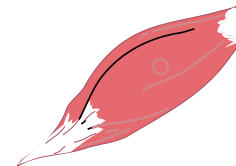
Neuropathie



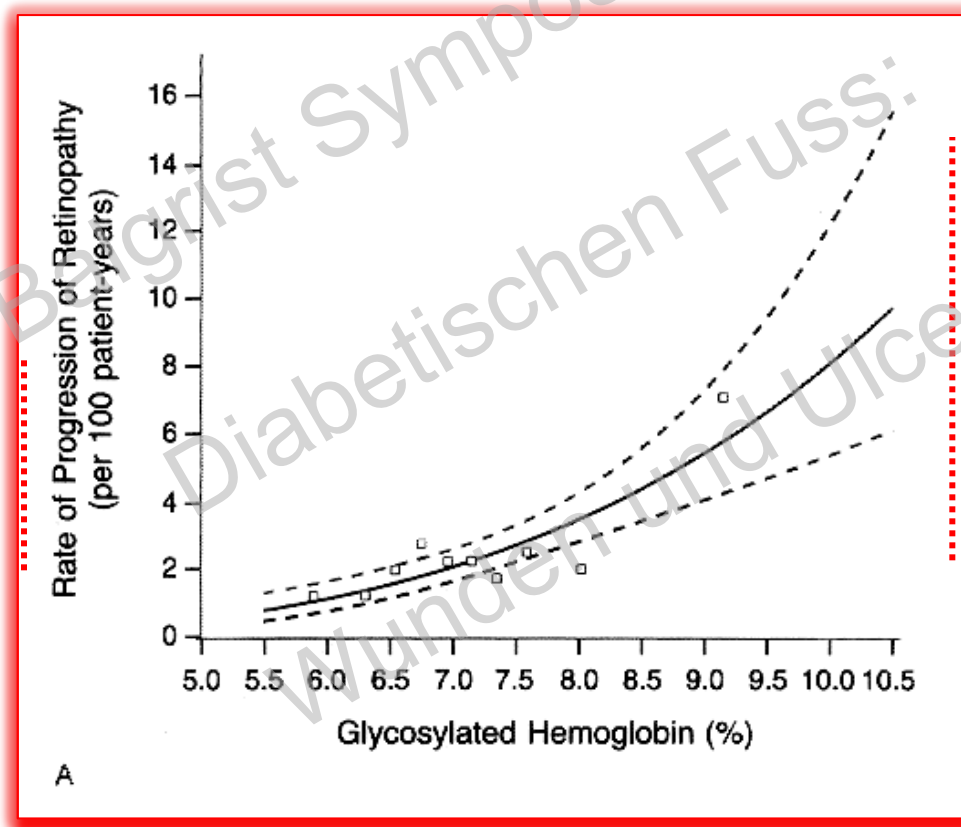
Kardiovaskuläre
Komplikationen



Insulin-Resistenz



Direkter Zusammenhang zwischen Qualität der Blutzuckereinstellung und mikroangiopathischen Komplikationen (Beispiel Retinopathie)



A

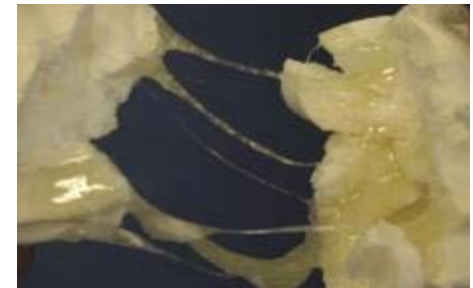
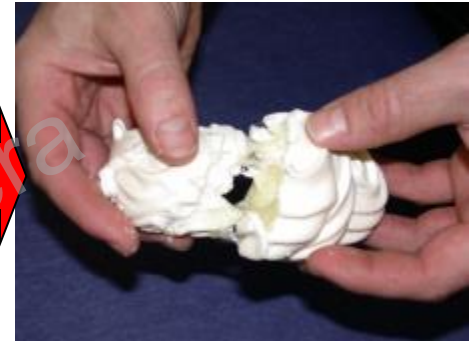
Glykierte Proteine AGE

als irreversible Ursache der Gefäßschädigung

Meringues



+



Entstehung eines diabetischen Fussulkus



In spezialisierten Zentren
75% Wundheilungsraten in einem Jahr
Aber....

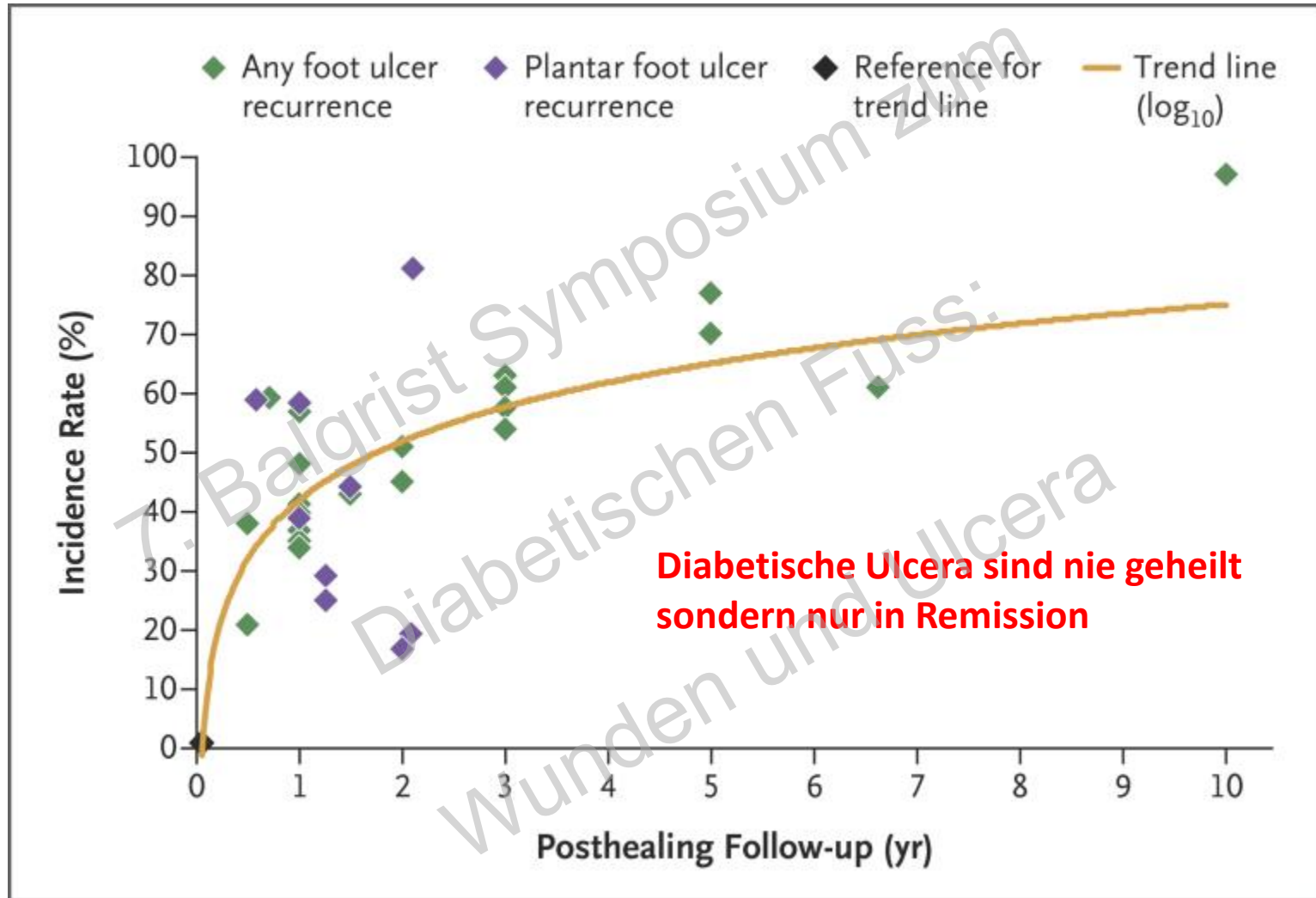


3. Risse in der Haut



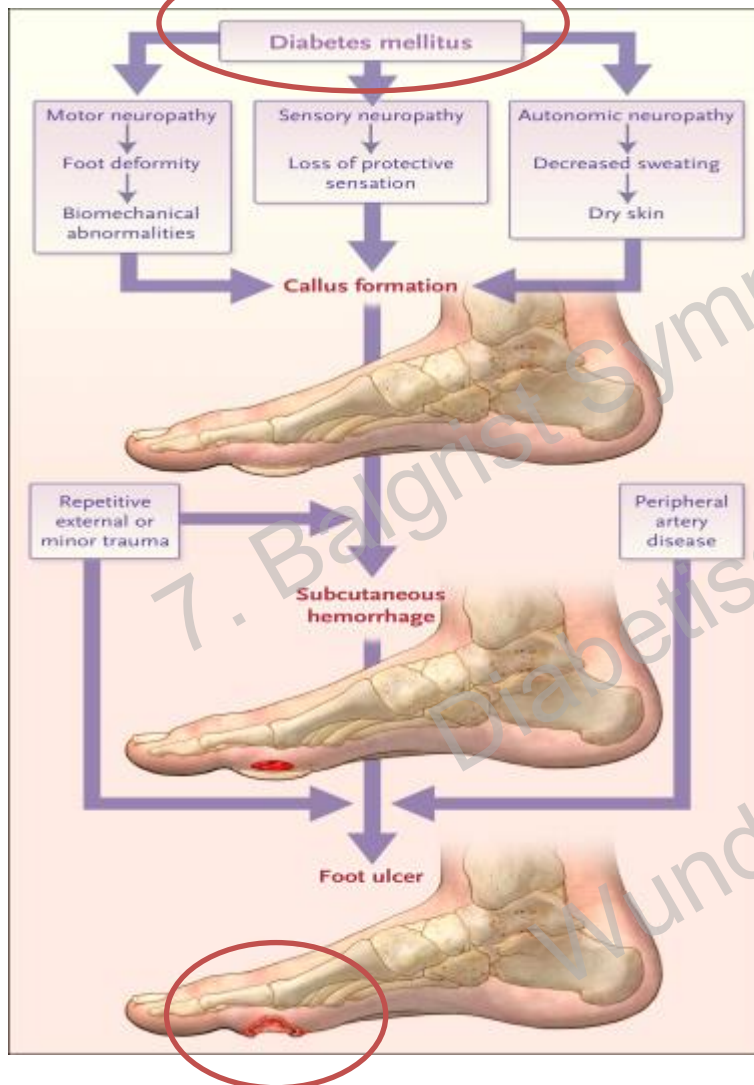
4. Infektion, Osteomyelitis

Inzidenz von Ulcusrezidiven.



Pathogenese des diabetischen Fussulcus

Unbestrittener Effekt der Hyperglykämie auf die Ulcuserstehung



Merke:

- Kaum Unterschiede in der Heilung von akuten Wunden
- DFS: erhebliche Gewebsschädigung bei der Ulcuserstehung
- Chronischer Prozess und subklinische Entzündung bereits bei Diagnosestellung (mehrere Wochen Latenz wegen Neuropathie)

Aber auch auf die Wundheilung?



Diabetes und Wundheilung



Diabetes und Wundheilung

- Zusammenhang zwischen Hyperglykämie, Ischämie, Neuropathie, Trauma und Infektion sind seit langem bekannt
- Neu: Direkte Störung des Wundheilungsprozesses durch Hyperglykämie und Neuropathie (Neuromediatoren, endokrine Funktionen, Hauttrophik)
- Wundheilung als perfekt abgestimmter Prozess von Zellmigration, Proliferation und extrazellulärer Matrixbildung

Entzündung und Wundheilung

- Gewebsverletzung führt zu einer akuten Entzündungsreaktion beginnend mit der Ankunft von Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen und Mastzellen am Ort der Verletzung.
- Diese Zellen produzieren inflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren, welche die Wundheilung koordinieren.
- Zytokine sind eine heterogene Gruppe von pleiotropen Signalproteinen und Glykoproteinen, die als proinflammatorisch oder antiinflammatorisch charakterisiert werden können.
- Wundheilung benötigt eine sequenzielle, selbstlimitierte Zytokin-/Immunzellinteraktion

Wundheilung als perfekt abgestimmter Prozess



Proliferation and Migration

Angiogenesis

Key Figures

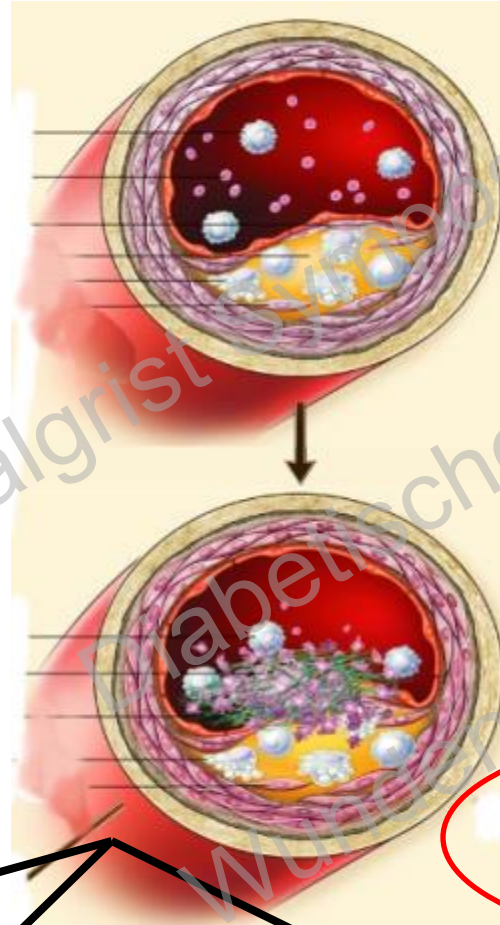
- | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------------|----------|------------|------------|------------|-----------|------|-----------|----------------|--------|-------------|---------------|
| Keratinocytes | Fibroblasts | Platelet | Neutrophil | Lymphocyte | Macrophage | Leukocyte | RBCs | Mast Cell | Plasma Protein | Fibrin | Fibronectin | Blood Vessels |
| | | | | | | | | | | | | |

Diabetes und Arteriosklerose als systemische Entzündung

Vulnerable Plaque

Plaque-Ruptur

Thrombus-Bildung



Lipidabnormitäten

↑ small dense LDL, ↓ HDL, ↑ TG

Kollagenabnormitäten

↑ Glykierung, u.a.

Arterielle Hypertonie

Endotheliale Dysfunktion

Gerinnung

↑ Fibrinogen, ↑ PAI-1,

↑ Plättchenaggregation

Entzündung

↑ hs-CRP

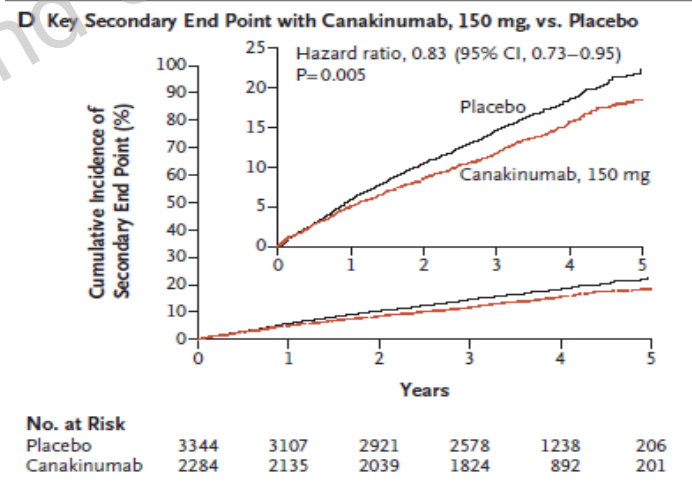
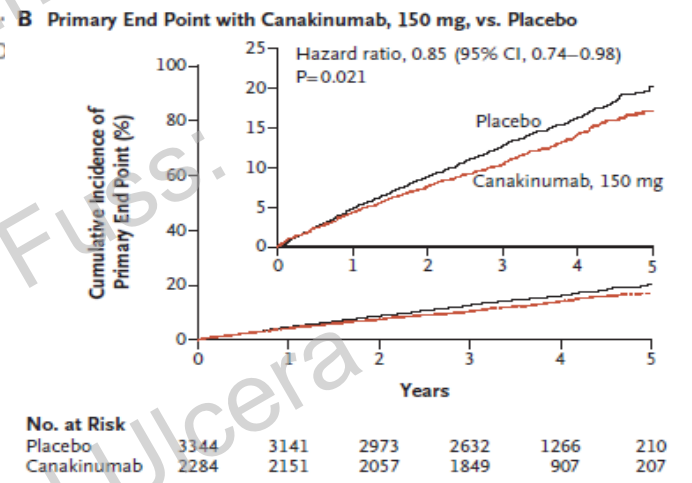
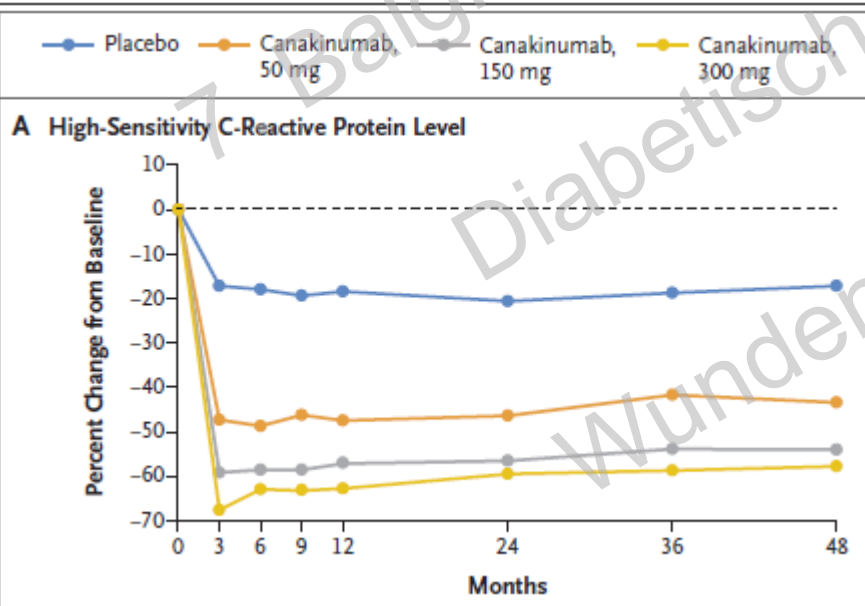
Infarkt

Spontane Lyse

Teilweiser Verschluss (non-Q-MI)

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R. and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group



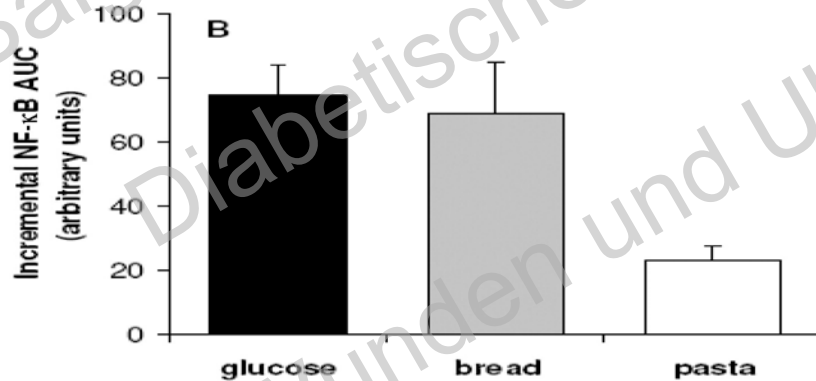
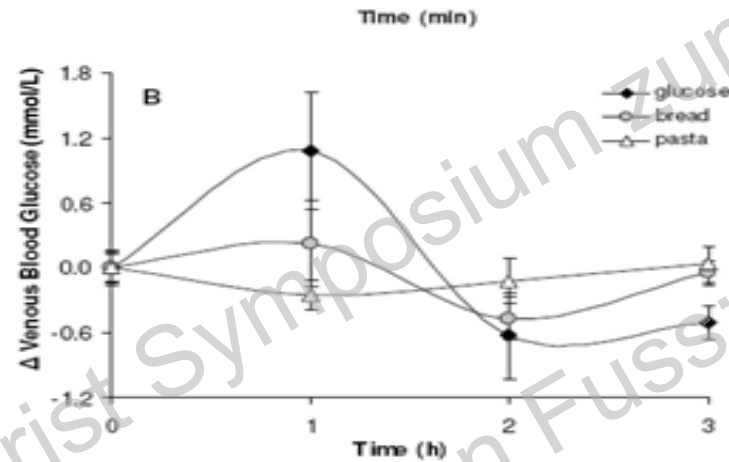
Diabetes als Ursache lokaler Entzündung



Blutzucker (Hyperglykämie) und Wundheilung

- Starre Gefäßwände
- Veränderung der Fließeigenschaften
- Verminderter Sauerstofffreisetzung durch Erythrozyten
 - Sauerstoff- und Nährstoffdefizit in der Wunde
 - Gestörte Immunfunktion
(Leukozytenbeweglichkeit ↓
Makrophagenaktivierung ↓)
 - Chemotaxis und Phagozytose

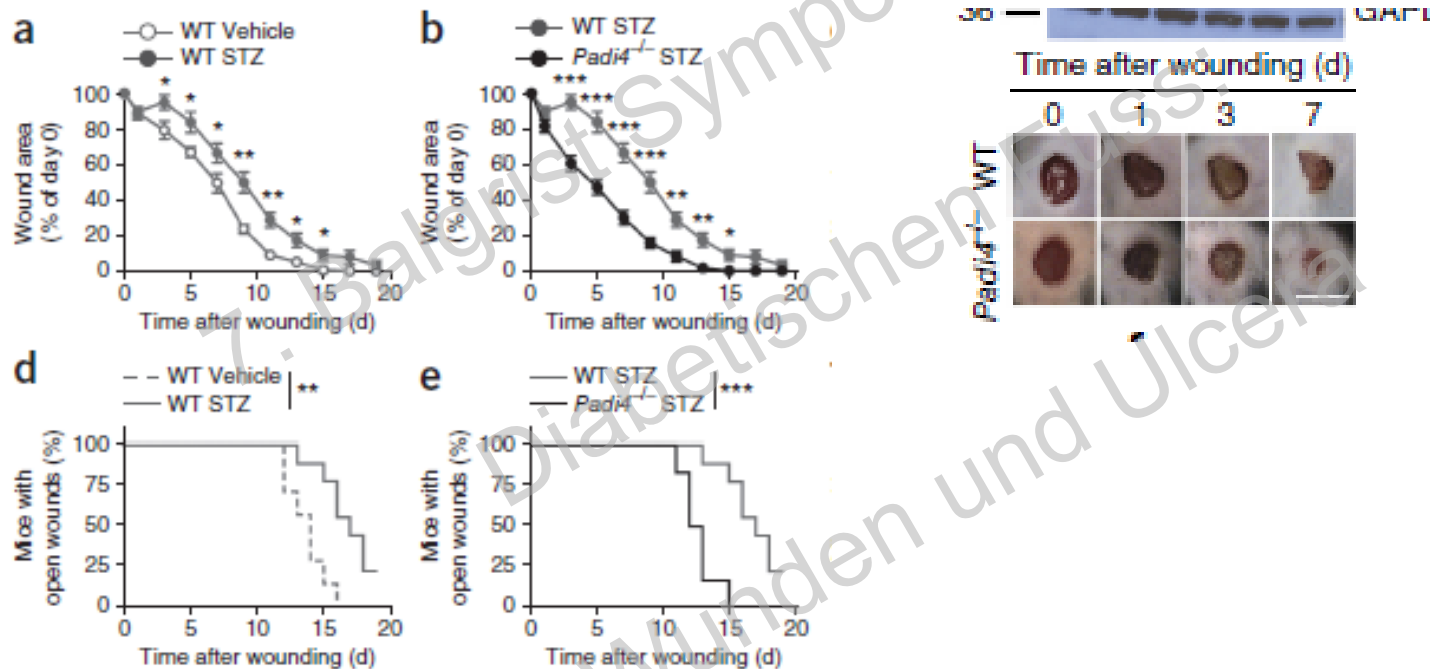
Akute Hyperglykämie führt zum Anstieg von (NF-κB)-p65 = Regulator von Cytokinen



A: Changes in intranuclear nuclear factor-κB (NF-κB)-p65 antigen in peripheral blood mononuclear cells after 50 g available carbohydrate as glucose, white bread, or pasta (mean ± SEM, n = 10).

Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing

Siu Ling Wong^{1,2}, Melanie Demers^{1,2}, Kimberly Martinod^{1,2}, Maureen Gallant¹, Yanming Wang³, Allison B Goldfine⁴, C Ronald Kahn⁵ & Denisa D Wagner^{1,2,6}



a+b: Wundheilung bei Mäusen (WT) im Vergleich zu hyperglykämischen Mäusen (WT STZ)

d+e : nach Blockade von PAD4 (Peptidylarginindeiminase) = hemmt Funktion der Neutrophilen (NETosis)

Take home message

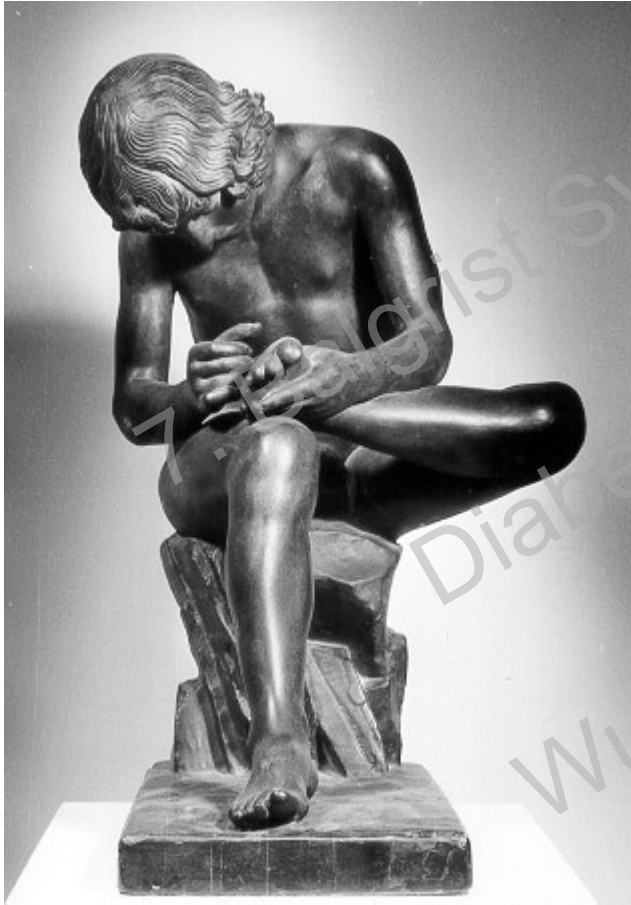
- Die aktuelle Therapie des diabetischen Fußsyndroms basiert auf Débridement, Druckentlastung, Infektionsbehandlung, regelmäßige Wundversorgung, strikte Blutzuckerkontrolle und Optimierung der Ernährung und anderer Lebensstilfaktoren.
- Wundheilung ist ein komplexes Zusammenspiel von Neuropeptiden und Zytokinen. Einzelne Substanzen werden hier kaum Erfolg bringen. Eine Kombination verschiedener Wachstumsfaktoren in Kombination mit Neuropeptiden wird limitiert durch die Degradierung der Substanzen durch Proteasen in Wundmikromilieu.
- Eine Methode, welche bereits im Versuchsstadium ist, ist die Verwendung von Protein gebundenen Wirkstoffen mittels viraler Vektoren.

Die beste Therapie beim DFS

Prävention



Nehmen Sie die Füße in die Hand



..... bevor Ihr Patient sie verliert !

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

7. Balgrist Symposium zum
Diabetischen Fuss:
Wunden und Ulcera