

**„Information über die Funktion der  
Leber für Diabetiker -  
Sind Schutzimpfungen gegen  
Hepatitis für uns erforderlich?“**

Treffen der „Selbsthilfegruppe Insulinpumpenträger München“

am 29.09.2015

Priv.-Doz. Dr. Marcel Roos

Diabetologische Schwerpunktpraxis

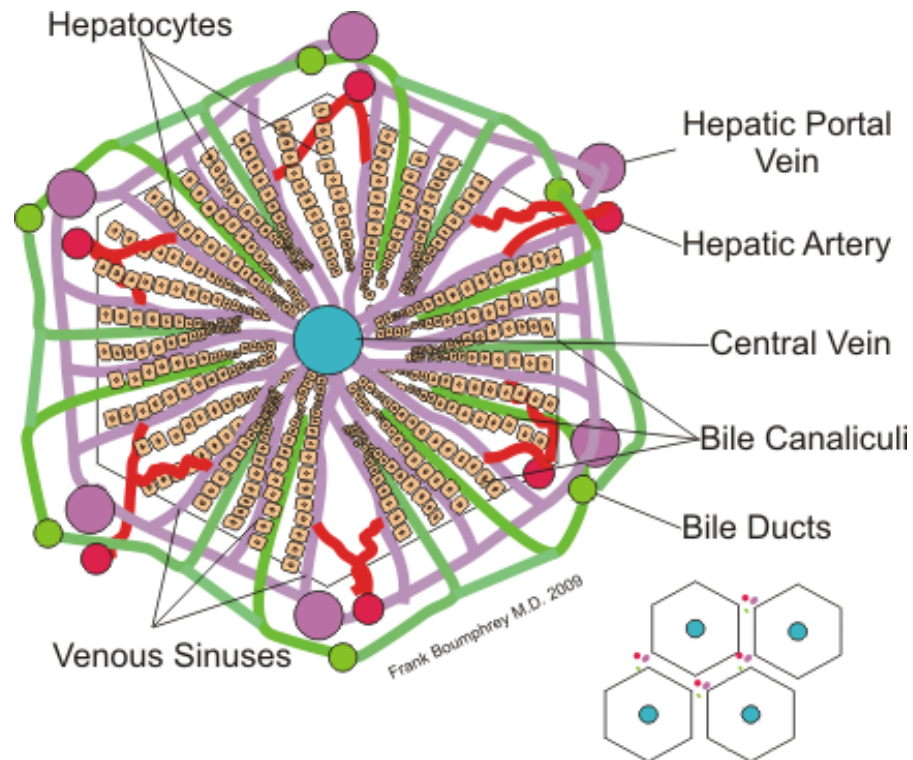
Cosimastrasse 2, 81927 München

# Allgemeines zur Leber

- Größtes Organ des Körpers
- Gewicht 1000-1500- (2000)g
- 1,5-2,5% der fettfreien Körpermaße
- Liegt im rechten Oberbauch
- Duale Blutversorgung: 20% sauerstoffreiches Blut aus der Leberarterie
- 80% nährstoffangereichertes Blut aus Magen, Darm, Pankreas und Milz über Pfortader

# Aufbau der Leber

- 2/3 der Zellen aus Hepatozyten
- In Lobuli organisiert, periphere Portalfelder, Zentralvenen



Basic Structure of Liver Lobule

# Aufgabe der Hepatozyten

- **Syntheseleistung**

- Gluconeogenese aus Aminosäuren, Pyruvat, Lactat
- Ketonkörpersynthese
- Cholesterin- und Fettsäuresynthese
- Bluteiweiße (Albumin, Globuline, Gerinnungsfaktoren)

- **Speicherung von**

- Glukose (Glykogen)
- Fett (Lipoproteinen)
- Vitaminen

# Aufgabe der Hepatozyten

- Bildung von Galle
- Abbau und Entgiftung (geschädigte Erythrozyten, Bilirubin (Abbauprodukt des Hämoglobins))
- Ammoniak zu Harnstoff
- Steroidhormonen
- Medikamenten/Giften

# Leberenzyme

- GPT (ALT) Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- GOT (AST) Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- GGT Gamma-Glutamyl-Transferase
- Alkalische Phosphatase
- Bilirubin
- Albumin
- Prothrombinzeit (Quickwert, Gerinnung)

# Erkrankungen der Leber

## 1) Hepatozelluläre Erkrankungen

- Symptome des Leberschadens, Entzündung und Nekrose

## 2) Cholestatische (Obstruktiv) Erkrankungen

- durch Gallensteine, Tumore, obstruierende

## 3) Gallenwegserkrankungen

- Hemmung des Gallenflusses

# Erkrankungen der Leber

- Fettleber (Alkoholische Erkrankungen (Akute Fettleberhepatitis), Nicht-alkoholische Erkrankungen (Steatosis, Steatohepatitis))
- Hepatitis (u.a. Virus)
- Leberzirrhose
- Immunologische Erkrankungen (PBC, PSC, AIH)
- Genetische Erkrankungen (Wilson, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel)
- Bilirubinämien (Morbus Meulengracht)



# Erkrankungen der Leber

- Systemische Erkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose)
- Cholestatische Erkrankungen (Ikterus)
- Substanzinduzierte Erkrankungen (Mtx, Paracetaamol)
- Vaskuläre Ursachen (Budd-Chiari, Portalvenenthrombose)
- Raumfordernde Prozesse (Karzinom, Abszess)

# Symptome einer Lebererkrankung

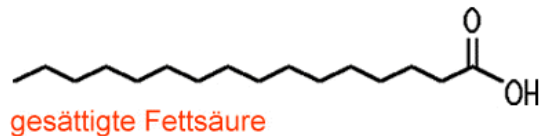
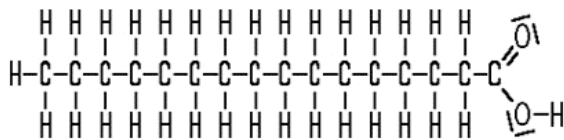
- Gelbsucht
- Müdigkeit
- Juckreiz
- Schmerzen im rechten Oberbauch
- Geblähtes Abdomen
- Gastrointestinale Blutung

# Glukoseregulation

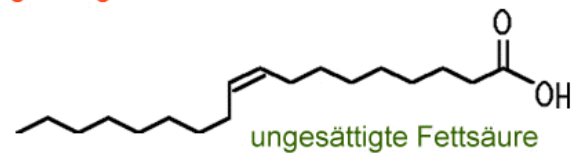
- Zusammenspiel aus:
  - Hepatischer Glukoseproduktion und
  - Peripherer Glukoseaufnahme- und verwertung

# Insulinwirkung auf die Leber

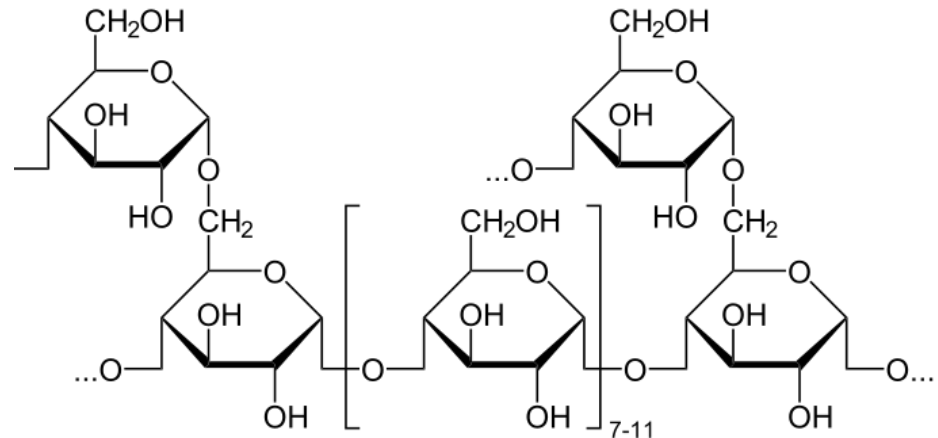
- Glykolyse (Abbau von Glukose) ↑
- Glukoneogenese (Aufbau von Glukose) ↓
- Glykogensynthese (Aufbau von Mehrfachzucker) ↑
- Glykogenolyse (Abbau von Mehrfachzucker) ↓
- Lipogenese (Aufbau von Fettsäuren) ↑



Palmitinsäure  
 $C_{15}H_{31}COOH$



Ölsäure  
 $C_{17}H_{33}COOH$



# Information über die Funktion der Leber für Diabetiker

- Insulinresistenz
- *NAFLD (Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung)* → *TDM2*
- *NASH (Nicht-alkoholische Steatosis hepatis)*
- *Zirrhose*
- *HCC*
- Hypoglykämie
- Ketoazidose

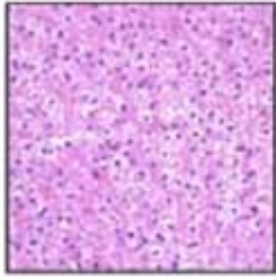
# Insulinresistenz

- Fettgewebe und Skelettmuskel GLUT-4-Rezeptor vermittelte Glukoseaufnahme reduziert
- Hepatische Insulinresistenz: gesteigerte Glukoseproduktion (Glykogenolyse und Glukoneognese)
- Insulinresistentes Fettgewebe: Steigerung Lipolyse und Freisetzung von Fettsäuren ➡ Inflammation, Resistenz

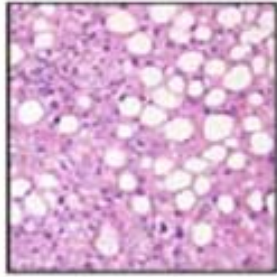
# Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

- 20-45% aller Personen in der BRD haben eine Fettleber
- Davon haben ca. 80% eine NAFLD
- Bei 10-20% liegt eine aggressive nichtalkoholische Steatosis hepatis vor
- 12-35% davon entwickeln Leberzirrhose
- 25-30% davon entwickeln HCC

normale Leber



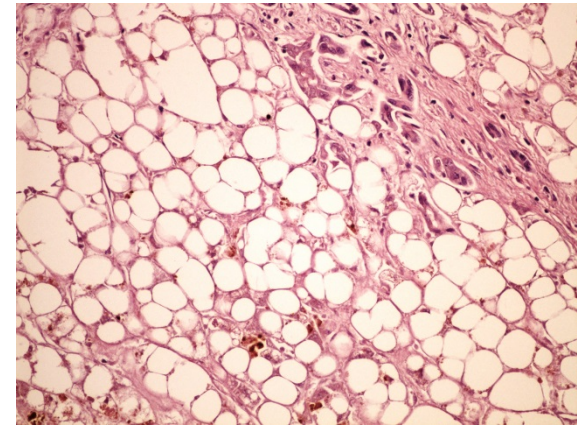
Fettleber



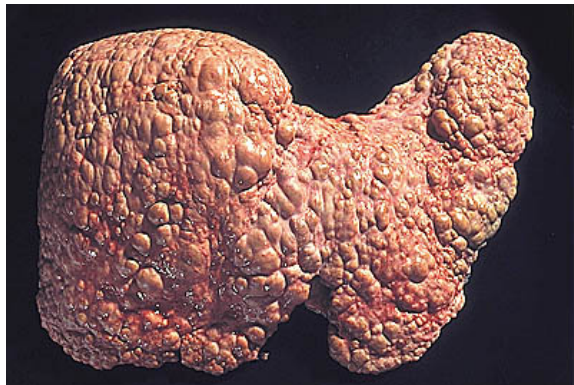
20-45%



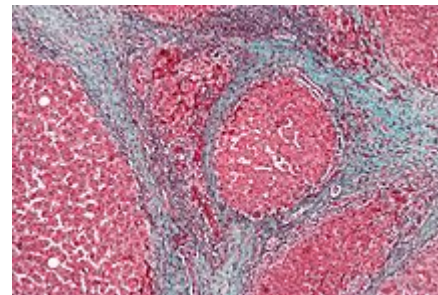
**NASH**



**HCC 25%**



**12-35% Zirrhose**





# Hypoglykämie

- **Whipple Trias**
  - Typische Symptome einer Hypoglykämie
  - Gleichzeitig Nachweis niedriger Blutzuckerspiegel
  - Beseitigung dieser Symptome durch Glukosezufuhr
  
  - Sympathoadrenales System
  - Neuroglykopenisches System

# Ketoazidose

- **Trias:**
  - Hyperglykämie (Plasma  $> 250\text{mg/dl}$ )
  - metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7,3$ ,  $\text{HCO}_3 < 15 \text{ mmol/l}$ )
  - Ketonämie bzw- Ketonurie



# Folgen

- Verstärkte Glukoseproduktion der Leber und verminderte Aufnahme in der Peripherie
- Verstärkte Ketogenese der Leber mit Entstehung einer metabolischen Azidose
- Verstärkte Lipolyse im Fettgewebe
- Osmotische Diurese mit Flüssigkeit- und Elektrolytverlusten

# Leber

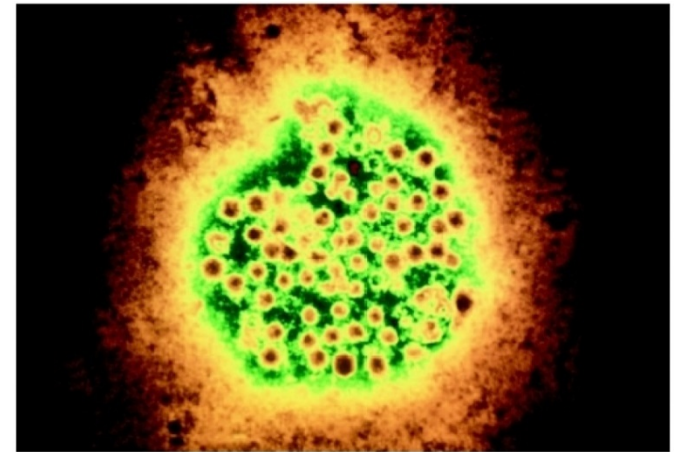
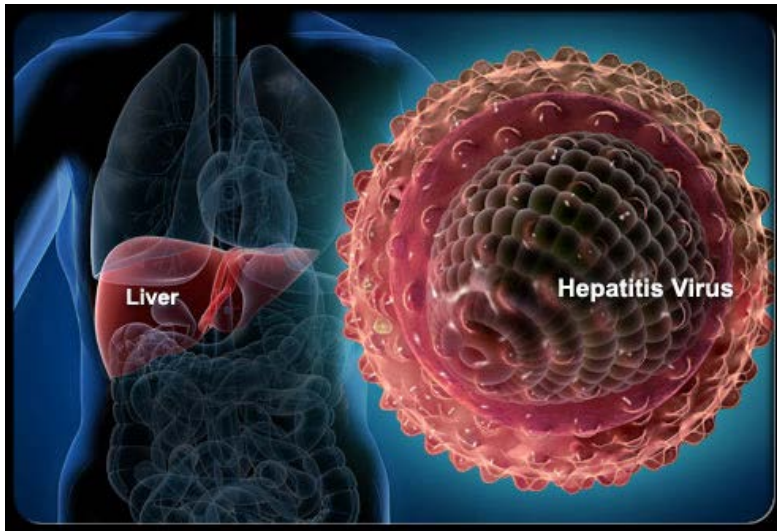
- Doppelte Glukoseproduktion (Glukoneogenese  $\uparrow$ , Glykogensynthese  $\downarrow$ , Glykogenolyse  $\uparrow$ )
- Insulinmangel  $\rightarrow$  Glukagonproduktion gesteigert  $\rightarrow$  Glukoneogenese, Lipolyse, Ketonkörperbildung
- Lipolyse  $\uparrow$ , Lipogenese  $\downarrow$
- Oxidation freier Fettsäuren  $\rightarrow$  Ketonkörper
- $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat (Aceton), Ausscheidung als Salze/gepuffert

# Insulingabe

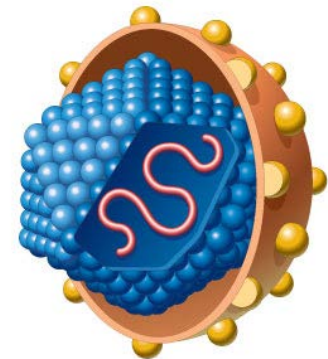
- 1) Reduktion hepatischer Glukoneogenese
- 2) Verbesserte periphere Glukoseaufnahme
- 3) Hemmung der Lipolyse (Fettgewebe und Leber)
- 4) Hemmung Glukagonproduktion/-wirkung

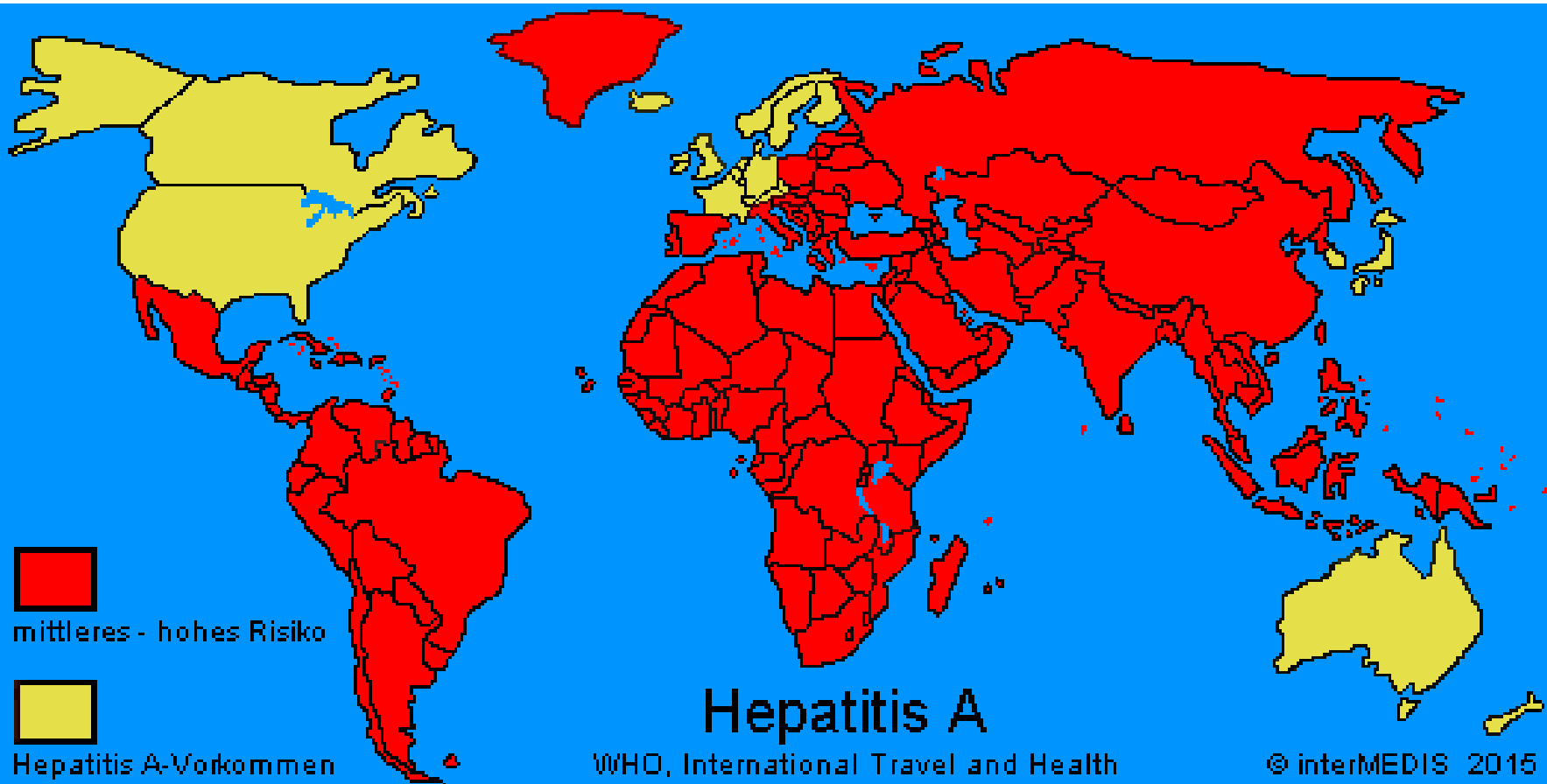
# **Zusammenfassung: „Information über die Funktion der Leber für Diabetiker“**

- Komplexes Zusammenspiel der Hormone
- Leberstruktur
- Insulinresistenz
- Hypoglykämie
- Ketoazidose
- Fettsäurestoffwechsel



**„SIND SCHUTZIMPFUNGEN  
GEGEN HEPATITIS FÜR UNS  
ERFORDERLICH?“**



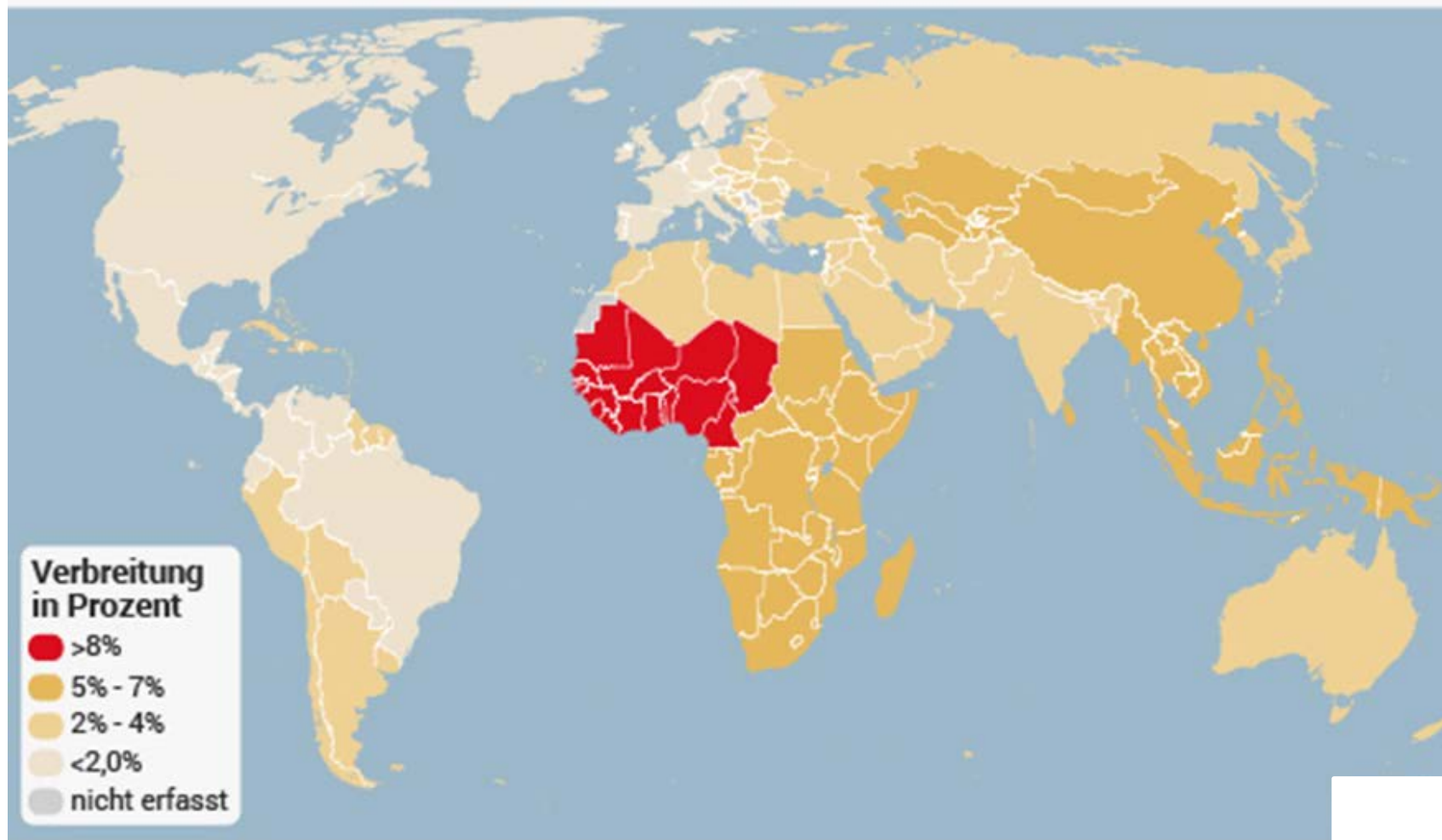




# Hepatitis A (HAV)

- „Reisekrankheit“, verunreinigte Lebensmittel/kontaminiertes Wasser, Schmierinfektion, selten Blut oder Sperma
- keine spezifische Therapie
- Infektion: Fieber, „Gelbsucht“, Spontane Ausheilung
- nie chronisch, selten zu einem akuten Leberversagen
- wirkungsvolle Impfung schützt vor Hepatitis A
- Empfehlung RKI:
  - Reisende,
  - Bestimmte Berufsgruppen

# Hepatitis B-Infektionen weltweit



Quelle: Centers for Disease Control and Prevention

# Hepatitis B (HBV)

- hochgradig ansteckend, 100mal infektiöser als HIV
- Virus überlebt bis zu 7 Tage außerhalb des Körpers
- Ansteckung über Blut, Sperma oder Speichel
- Infektion zumeist unbemerkt, Ausheilung in 90 bis 95%
- 5-10 % (häufig bei Säuglingen/Kleinkindern) chronisch
- Verantwortlich für 80% der Leberkrebs-Fälle weltweit
- Schätzung RKI:
  - 400.000 bis 500.000 chronisch Infizierte
  - 8-10x mehr als HIV-Infizierte/Aids-Kranke
  - jeder Vierte weiß von seiner Erkrankung



# Hepatitis C (HCV)

- Übertragung fast ausschließlich über Blut-Kontakte
- Circa 2 % der Weltbevölkerung sind infiziert, deutliche regionale Unterschiede
- ca. 500.000 bis 800.000 Virusträger in Deutschland vor 1990 mit dem Virus infiziert.
- akuten Infektionsphase meistens keine Symptome
- Ausheilung in 20% der Patienten, Mehrheit mit unterschiedlich schwerem Verlauf
- 15-20 % bekommen Zirrhose, wiederum 20% HCC
- Keine Impfung
- Gute Therapiemöglichkeiten

# Hepatitis D (HDV)

- weltweit rund zehn Millionen Menschen infiziert
- Deutschland ca. 30.000 - 50.000 Betroffene
- HDV-Infektion nur zusammen mit HBV-Infektion
- Hepatitis D-Virus braucht das Hüllprotein des Hepatitis B-Virus für Vermehrung
- chronische Hepatitis D schwerwiegendste Form, schnelle Entwicklung zur Leberzirrhose
- aktiver Schutz durch Impfung gegen Hepatitis B

# Hepatitis E (HEV)

- häufigste akute Hepatitis in einigen Ländern Asiens und Afrikas, zum Beispiel in Indien und im Sudan
- Übertragung über kontaminierte Nahrungsmittel/Wasser
- In Deutschland HEV nur vereinzelt, meist „importiert“
- HEV Infektion klinisch nicht von HAV zu unterscheiden
- verläuft häufig schwerer, Gefahr v.a. für Schwangere (1/4-1/5 der infizierten Schwangeren stirbt an der Infektion)
- i. d. R kein chronischer Verlauf, Ausnahme: Immunsupprimierte
- Impfung in der klinischen Testphase

Tabelle 1: Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten					Alter in Jahren						
	6	2	3	4	11–14	15–23	2–4	5–6	9–14	15–17	ab 18	ab 60	
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>e</sup>		
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>e</sup>		
Pertussis		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>e</sup>		
Hib <i>H. influenzae</i> Typ b		G1	G2 <sup>c</sup>	G3	G4	N	N						
Poliomyelitis		G1	G2 <sup>c</sup>	G3	G4	N	N		A1		ggf. N		
Hepatitis B		G1	G2 <sup>c</sup>	G3	G4	N	N						
Pneumokokken <sup>a</sup>		G1		G2	G3	N						S <sup>g</sup>	
Rotaviren	G1 <sup>b</sup>	G2	(G3)										
Meningokokken C						G1 (ab 12 Monaten)		N					
Masern						G1	G2	N			S <sup>f</sup>		
Mumps, Röteln						G1	G2	N					
Varizellen						G1	G2	N					
Influenza												S (jährlich)	
HPV Humane Papillomviren									G1 <sup>d</sup>	G2 <sup>d</sup>	N <sup>d</sup>		



<b>Hepatitis A</b> (HA)	<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Personen mit einem Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung</li> <li>▶ Personen mit häufiger Übertragung von Blutbestandteilen, z. B. Hämophile, oder mit Krankheiten der Leber/mit Leberbeteiligung</li> <li>▶ Bewohner von psychiatrischen Einrichtungen oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen für Menschen mit Verhaltensstörung oder Zerebralschädigung</li> </ul>	<p>Grundimmunisierung und Auffrischimpfung nach Angaben in den Fachinformationen</p> <p>Die serologische Vortestung auf Anti-HAV ist nur bei den Personen sinnvoll, die länger in Endemiegebieten gelebt haben <b>oder</b> in Familien aus Endemiegebieten aufgewachsen sind <b>oder</b> vor 1950 geboren wurden.</p>
	<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gesundheitsdienst (inkl. Küche, Labor, technischer und Reinigungs- bzw. Rettungsdienst, psychiatrische und Fürsorgeeinrichtungen, Behindertenwerkstätten, Asylbewerberheim e): Durch Kontakt mit möglicherweise infektiösem Stuhl Gefährdete inkl. Auszubildende und Studenten</li> <li>▶ Kanalisations- und Klärwerksarbeiter mit Abwasserkontakt</li> <li>▶ Tätigkeit (inkl. Küche und Reinigung) in Kindertagesstätten, Kinderheimen u. ä.</li> </ul>	
	<b>R</b>	Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-A-Prävalenz	

I	<p>1. Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. -suppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist, z.B. HIV-Positive, Hepatitis-C-Positive, Dialysepatienten<sup>a</sup></p> <p>2. Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositionsrisiko, z.B. Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i.v. Drogenkonsumenten, Gefängnisinsassen, ggf. Patienten psychiatrischer Einrichtungen<sup>a</sup></p>	<p>Für die Indikationsgruppen 1–4 gilt:          Eine routinemäßige serologische Testung zum Ausschluss einer vorbestehenden HBV-Infektion vor Impfung gegen Hepatitis B ist nicht notwendig. Eine Impfung von bereits HBV-infizierten Personen kann gefahrlos durchgeführt werden, ist allerdings wirkungslos. Eine serologische Testung kann in bestimmten Situationen sinnvoll sein (z.B. aus Kostengründen, zur Vermeidung unnötiger Impfungen, bei hohem anamnestischem Expositionsrisiko wie beispielsweise bei HBsAg-positivem Sexualpartner).<sup>b</sup>          Zur Kontrolle des Impferfolgs sollte 4–8 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis Anti-HBs bestimmt werden (erfolgreiche Impfung: Anti-HBs <math>\geq 100</math> IE/l).<sup>c</sup>          Bei „Low-Respondern“ (Anti-HBs 10–99 IE/l) wird eine sofortige weitere Impfstoffdosis mit erneuter Anti-HBs-Kontrolle nach weiteren 4–8 Wochen empfohlen. Falls Anti-HBs immer noch <math>&lt;100</math> IE/l, bis zu 2 weitere Impfstoffdosen jeweils mit anschließender Anti-HBs-Kontrolle nach 4–8 Wochen. Welches Vorgehen sinnvoll ist, falls nach insgesamt 6 Impfstoffdosen weiterhin Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l, wird kontrovers diskutiert; siehe Erläuterungen im <i>Epid. Bull.</i> 36/2013.<sup>3</sup>          Bei „Non-Respondern“ (Anti-HBs <math>&lt;10</math> IE/l) Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc zum Ausschluss einer bestehenden chronischen HBV-Infektion. Falls beide Parameter negativ sind, weiteres Vorgehen wie bei „Low-Respondern“ (s.o.).          Nach erfolgreicher Impfung, d.h. Anti-HBs <math>\geq 100</math> IE/l, sind im Allgemeinen keine weiteren Auffrischimpfungen erforderlich. Ausnahme: Patienten mit humoraler Immundefizienz (jährliche Anti-HBs-Kontrolle, Auffrischimpfung wenn Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l), ggf. Personen mit besonders hohem individuellem Expositionsrisiko (Anti-HBs-Kontrolle nach 10 Jahren, Auffrischimpfung wenn Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l).          Bei im Säuglingsalter gegen Hepatitis B geimpften Personen mit neu aufgetretenem Hepatitis-B-Risiko (Indikationen 1–4) und unbekanntem Anti-HBs sollte eine weitere Impfstoffdosis gegeben werden mit anschließender serologischer Kontrolle (s.o.).</p>
B	<p>3. Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko, z.B. expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Auszubildender, Labor- und Reinigungspersonal), Ersthelfer, Polizisten, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z.B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen)<sup>a,b</sup></p>	
R	<p>4. Reiseindikation          individuelle Gefährdungsbeurteilung erforderlich</p> <hr/> <p><sup>a</sup> Die angeführten Personengruppen haben exemplarischen Charakter und stellen keine abschließende Indikationsliste dar. In jedem Fall ist eine individuelle Risikoanalyse erforderlich (siehe <i>Epid. Bull.</i> 34(2012)<sup>3</sup>.</p> <p><sup>b</sup> Im Bereich der Arbeitsmedizin sind die Empfehlungen der ArbMedVV zu beachten.</p> <p><sup>c</sup> Bei zur Gruppe 4 (Reiseindikation) gehörigen Personen ist individuell abzuwägen, ob angesichts des konkreten Expositionsrisikos und der individuellen Risiken eines Impferfolgs eine Impferfolgskontrolle erforderlich erscheint.</p>	

# ADA und Hepatitis B Impfung

- The CDC recommends hepatitis B vaccination for all unvaccinated adults with diabetes younger than 60 years of age
  - May be administered to patients age > 60 years
  - The hepatitis B vaccine is given as a series of 3 shots over a period of 6 months (0,1, 6 month schedule).
- What Can I Do?
    - do not share diabetes care equipment
    - best way to prevent hepatitis B is by getting vaccinated

# **Zusammenfassung: Sind Schutzimpfungen gegen Hepatitis für uns erforderlich?“**

- Selbstzahlerleistung
- Falls Reisen geplant sind, dann ja und beides
- Falles keine Reisen geplant sind, dann dennoch beides