

Schatz
Pfeiffer



Diabetologie kompakt

5. Auflage

Grundlagen
und Praxis

Diabetologie kompakt

Helmut Schatz
Andreas F. H. Pfeiffer
(Hrsg.)

Diabetologie kompakt

Grundlagen und Praxis

5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014

Mit 60 Abbildungen und 82 Tabellen

 Springer

Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Schatz
Universitätsklinikum Bergmannsheil
Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer
Charité – Universitätsmedizin
Berlin Campus Benjamin Franklin
Berlin

ISBN 978-3-642-41357-5

ISBN 978-3-642-41358-2 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-41358-2

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

1. Auflage erschienen 2001 im Blackwell Verlag, Berlin
2. Auflage erschienen 2002 im Blackwell Verlag, Berlin
3. Auflage erschienen 2004 im Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. Auflage erschienen 2006 im Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Hinrich Küster, Heidelberg
Projektmanagement: Kerstin Barton, Heidelberg
Lektorat: Dr. Angelika Koggenhorst-Heilig, Leimen
Projektkoordination: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Thinkstock.com
Herstellung: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort zur 5. Auflage

Seit dem Erscheinen der 4. Auflage 2006 hat sich in der Diabetologie sehr viel getan, vom pathophysiologischen Verständnis über die Genetik, bis hin zur Therapie und Betreuungskonzepten. Setzt man die Halbwertszeit des medizinischen Wissens mit etwa 5 Jahren an, so war eine Neuauflage dringend erforderlich. Von den Lesern der Voraufgaben immer wieder gefordert oder erbeten, konnte diese jetzt erfreulicherweise mit dem Springer-Verlag realisiert werden.

Bei den Autoren hat ein Generationenwechsel eingesetzt. Die 5. Auflage stützt sich im Kern zwar noch auf derzeitige und ehemalige Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum. Von diesen sind jetzt aber viele in leitender Position an anderen Wirkungsstätten tätig und haben ihre eigenen, jüngeren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter als Autoren für die Neuauflage heranziehen können. Für alle Kapitel wurden hervorragende Kenner aus der ersten Reihe der Kliniker und Grundlagenwissenschaftler der deutschsprachigen Länder gewonnen. Das Werk versteht sich als ein »D-A-CH-Buch«, verfasst von Diabetologen aus Deutschland (D), Österreich (A) und der Schweiz (CH).

Die 5. Auflage enthält viele neue oder erweiterte Kapitel, so etwa zu den Leitlinien, Betreuungs- und Versorgungskonzepten in Deutschland, Österreich und der Schweiz, zur Pathophysiologie wie etwa einen Beitrag über die Mitochondrien oder zu Fragen und Problemen in einer Diabetologischen Schwerpunktpraxis. Selbstverständlich werden neben den alten auch alle neuen und zukünftigen Medikamente und Therapieformen behandelt.

Die beiden Herausgeber – auch hier findet ein Generationenwechsel statt – haben sich zusammen mit dem Springer-Verlag bemüht, ein nicht zu knappes, aber auch nicht zu voluminöses Werk entstehen zu lassen. Zielgruppe waren diabetologisch interessierte Allgemeinärzte, Allgemeininternisten und Ärzte mit weiteren Schwerpunkten oder Fachrichtungen wie etwa Kinder- und Frauenärzte, aber auch Laboratoriumsmediziner, klinische Chemiker und Grundlagenwissenschaftler, die sich einen Überblick über die Diabetologie verschaffen wollen. Wie schon bei den Voraufgaben wird aber wohl auch ein auf Diabetes spezialisierter Arzt das eine oder andere Detail, das er gerade nicht parat hatte, nachschlagen wollen.

Dank gebührt allen Autoren für die letztlich doch noch zeitgerechte Erstellung ihrer Kapitel. Und auch dafür, dass sie ihre teilweise recht umfangreichen Manuskripte auf unseren Wunsch hin so gekürzt haben, dass das Gesamtkonzept der Buches nicht gesprengt wurde.

Große Verdienste hat sich Frau Berit Schmidt, Berlin-Potsdam im Zusammenstellen der Manuskripte erworben, die an den Springer-Verlag geschickt werden konnten, zur weiteren Bearbeitung durch Frau Kerstin Barton aus der Buchabteilung von Herrn Kollegen Hinrich Küster. Besonderer Dank gebührt Frau Dr. med. Angelika Koggenhorst-Heilig für ihr äußerst gewissenhaftes Lektorat.

Die Herausgeber hoffen, dass auch die 5. Auflage die gleiche freundliche Aufnahme bei den Lesern findet wie die Voraufgaben.

Helmut Schatz
Andreas Pfeiffer

Bochum und Berlin, im Juni 2014

Vorwort zur 1. Auflage

■ **Aufbruchstimmung in der Diabetologie**

Die Diabetologie befindet sich gegenwärtig in stürmischer Entwicklung. Sie ist im Umbruch und im Aufbruch zugleich, vergleichbar mit den zwanziger Jahren, nachdem das Insulin entdeckt worden war. Den Patienten ging es damals plötzlich unvergleichlich besser, aber durch die verlängerte Lebenszeit mit der viel längeren Krankheitsdauer enthüllte sich das »2. Gesicht« des Diabetes erst richtig. E. Joslin hatte noch im Jahre 1917 geschrieben, dass »der Diabetes weder Augen noch Nieren schädige«. Heute wissen wir freilich, wie auf dem Europäischen Diabetes-Kongress in Jerusalem im September 2000 im allerersten Kongressvortrag an einer großen Patientenzahl erst wieder dargestellt wurde, dass schon bei der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes etwa ein Drittel aller Patienten Folgeerkrankungen aufweist, bei jedem 4. finden sich mikrovaskuläre und bei jedem 6. kardiovaskuläre Komplikationen. Diese bestimmen heute beim überwiegenden Teil der Betroffenen deren Schicksal.

■ **Die St.-Vincent-Deklaration 1989 – ein »Fünfjahresplan« der Diabetologie**

Im Oktober 1989 trafen sich daher Vertreter der Weltgesundheitsorganisation WHO, der Internationalen Diabetes-Gesellschaft und der Gesundheitsbehörden der Europäischen Länder in St. Vincent im Aosta-Tal und stellten folgende Fünf-Jahres-Ziele als Forderungen an die Diabetestherapie auf: mindestens ein Drittel weniger Erblindungen und ein Drittel weniger Nierenversagen, Halbierung der Fußamputationen, Senkung der Morbidität und Mortalität durch koronare Herzerkrankung und Reduktion der Schwangerschaftskomplikationen in den Bereich von stoffwechselgesunden Frauen. Zur Erreichung dieser Ziele wurden konkrete gesundheitspolitische Maßnahmen vorgeschlagen, die jedoch noch keineswegs durchgehend umgesetzt werden konnten. Dementsprechend sind die Zielwerte auch heute, nach über 10 Jahren, noch längst nicht erreicht, wenn sich auch an einigen Stellen eine Besserung abzuzeichnen beginnt: So sind die Resultate bei den Schwangerschaften von Diabetikerinnen bereits befriedigend. Eine wesentliche Forderung der St.-Vincent-Deklaration war die »Weckung des Bewusstseins in der Bevölkerung und bei den Trägern des öffentlichen Gesundheitswesens über die bereits bestehenden und zukünftigen Möglichkeiten der Prävention von Diabetes-Komplikationen und des Diabetes selbst«. Erst heute wird aber die breite Öffentlichkeit, sowohl in der Allgemeinbevölkerung, aber auch in der Ärzteschaft, gewahr, und auch das oft mit noch etwas ungläubigem Staunen, welch ungemein großen Einfluss der scheinbar »leichte Alterszucker«, ja selbst schon dessen Vorstadium der gestörten Glucosetoleranz, auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität hat.

■ **Der Diabetes: Eine kardiovaskuläre Erkrankung mit Stoffwechselstörung?**

In seinem Hauptreferat auf dem Jerusalemer Diabetes-Kongress im September 2000 definierte ein eingeladener Kardiologe den Diabetes recht originell als eine »kardiovaskuläre Erkrankung mit einer Stoffwechselstörung«. Ähnliches mag auch für die Nephrologie gelten: heute sind gut ein Drittel, mancherorts sogar bald die Hälfte aller neu chronisch Dialysierten Diabetes-Patienten. Ein deutscher Nephrologe sprach diesbezüglich vor kurzem von einer »von der deutschen Ärzteschaft bisher weitgehend unbemerkt gebliebenen, schleichenden Epidemie im letzten Jahrzehnt«.

■ **Schulung, Selbstbehandlung und »Micro-High-Tech« in der Diabetologie**

Die Diabetologie der letzten Jahrzehnte erlebte eine höchst erfolgreiche Entfaltung der Selbstkontrolle und Selbsttherapie, basierend auf einer strukturierten Schulung und der Motivation der Betroffenen. Die früher strenge Diät der Patienten konnte gelockert bzw. so weit aufgehoben werden, dass man heute statt von »Diät« von »Diabetes-gerechter Kost« sprechen kann, wobei auch früher undenkbare »kleine Sünden« ohne Stoffwechsel-Entgleisungen möglich sind, wenn der Patient gut geschult wurde und adäquat reagiert. Die diabetologische »Micro-High-Tech« hat dies möglich gemacht: der Blutzucker kann durch die Patienten sehr exakt bestimmt werden, und die Insulinzufuhr stellt heute durch die Pen-Systeme mit ihren ultrafeinen, schmerzarmen Nadeln in der Regel kein oder kaum mehr ein Problem dar. Selbst die Insulinpumpentherapie ist heute sehr einfach geworden.

■ **Neue Insuline, neue Tabletten**

Neue, gentechnologisch hergestellte Insuline, sehr rasch und kurz als Bolus-Insulin wirkend oder seit kürzerem mit langer und gleichmäßiger Wirkung zur Basal-Insulin-Versorgung, ermöglichen eine dem physiologischen Sekretionsmuster nahe kommende Insulinsubstitution. Sechs verschiedene Firmen-Kooperationen entwickeln inhalierbare Insuline, ein Präparat befindet sich bereits in Phase III der klinischen Erprobung. Zur oralen Diabetestherapie stehen neben den Sulfonylharnstoffen, den eine Renaissance erlebenden Biguaniden und den Alpha-Glucosidase-Hemmern neue, rasch und kurz wirkende insulinotrope Substanzen, die keine Sulfonylharnstoffe sind, zur Verfügung. Sie verbessern somit die Hormonversorgung gerade in der Frühphase nach einer Mahlzeit. Eine gestörte Insulinsekretion in dieser Frühphase ist ja ein Charakteristikum des Typ-2-Diabetes und auch schon seiner Vorstadien. Die Thiazolidindione wiederum mit ihren Präparaten der zweiten Generation sowie bald auch andere, am Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma angreifende Substanzen senken die Insulinresistenz. Sie greifen somit an dem anderen, fundamentalen Defekt des Typ-2-Diabetes an, der verminderten Insulinempfindlichkeit. Der Typ-2-Diabetes wird heute als eine »duale Erkrankung« angesehen. Vermutlich wird es nicht mehr allzu lange dauern, bis auch in Deutschland – ebenso wie heute schon in den USA – ein »duales Therapieprinzip« in Form einer entsprechend zusammengesetzten Misch-Tablette von der pharmazeutischen Industrie angeboten werden wird. Auch die gerade bei Diabetes so wichtige energische Absenkung des Blutdrucks und der Blutfette ist durch den Einsatz neuerer Medikamente heute noch besser möglich als früher.

■ **Durchbruch bei der Inselzelltransplantation?**

Im Jahre 2000 erzielte eine kanadische Arbeitsgruppe einen Durchbruch bei der Inseltransplantation, nach weltweiten, jahrzehntelangen Forschungen auf diesem Gebiet. Mit einer neuen Technik, insbesondere einem steroidfreien Protokoll mit neuen Substanzen zur Immunsuppression, wurde in bisher fast allen Fällen eine anhaltende Insulinfreiheit erzielt. Ähnliches war in größerem Ausmaß bisher nur durch die den Patienten viel belastendere – und kaum wiederholbare – Pankreasorgantransplantation gelungen.

■ **Hoffnungen auf den biotechnologischen Einsatz der Insulin produzierenden Zellen durch »Genetic engineering«**

Prinzipiell erscheinen hier fünf Verfahren aussichtsreich: die genetische Manipulation von humanen, explantierten Beta-Zellen eines Spenders, um diese vor Immunzerstörung zu schützen, die Züchtung von modifizierten Beta-Zellen aus Stammzellen des Patienten, eine Beta-Zell-Induktion durch In-vivo-Genstransfer, der Beta-Zell-Ersatz durch immunisolierte

Zell-Linien und schließlich die gentechnologische Modifikation von Nicht-Beta-Zellen, z. B. Keratinozyten, Hepatozyten oder Darmzellen des Patienten, zur glucoseregulierten Insulinproduktion und -Sekretion. Hier scheint im Jahre 2000 ebenfalls ein erster Durchbruch erzielt worden zu sein.

■ Ein »duales« Diabetes-Buch

Als der Blackwell Verlag mit der Frage herantrat, ob ich ein Diabetes-Buch schreiben wolle, war zu entscheiden: allein schreiben, gleichsam als »diabetologischer Generalist«, oder möglichst von dem jeweils besten Spezialisten auf seinem Gebiet verfasste Kapitel gesammelt als Buch herausgeben? Die Entscheidung fiel zunächst für ein »Vielmänner-/frauen-Buch« mit dem großen Vorzug der jeweils höchstmöglichen Fachkompetenz. Zugleich sollte das Buch aber auch etwas von dem unbestreitbaren Vorteil eines Ein-Mann-Werkes haben, dass nämlich die einzelnen Themen bei dem vorgegebenen Gesamtumfang einigermaßen ausgewogen, ohne größere Überschneidungen, Lücken oder Widersprüche untereinander in möglichst einheitlicher Form dargestellt werden. Nach einer ersten Planung wurden von mir in den Sommerferien des Jahres 2000 nochmals alle Manuskripte in Inhalt und Umfang aufeinander abgestimmt, selbst in den Schlussfolgerungen. Auch stilistische Änderungen im Manuskript wurden mit dem Ziele einer Straffung und Kürzung der Kapitel vorgeschlagen. Eine letzte Angleichung erfolgte noch in den Druckfahnen im Februar 2001. Anstelle der traditionellen Überschriften wurden den Kapiteln und Absätzen »Merksätze« vorangestellt, wie es in einigen der aus dem Amerikanischen übersetzten Medizinlehrbücher meiner Kinder zu sehen war und wie es von den heutigen Medizinstudenten geschätzt wird. Ich war überrascht, dass dies von den »gestandenen« Autoren, allesamt hochaktive Kliniker und Grundlagenforscher aus der Spitzenmannschaft der deutschen Diabetologie, darunter 8 Lehrstuhlinhaber und 6 Präsidenten der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, ohne Murren oder irgendeine Unmutsäußerung akzeptiert wurde. Dafür mein herzlicher Dank an alle! Der »geneigte Leser« möge entscheiden, ob sich die große Mühe von uns allen gelohnt hat, ob tatsächlich »ein Werk wie aus einem Guss« entstanden ist, um bei der früher üblichen Diktion deutschsprachiger wissenschaftlicher Verlage zu verharren. So hatte es ja oft in Begleittexten zu Vielmänner-Büchern werbewirksam geheißt, ohne dass dies immer zutreffend gewesen wäre. Zwischen den Kapiteln zur Therapie des Typ-1- und Typ-2-Diabetes und den Kapiteln zu den einzelnen Antidiabetika wird man freilich manche unterschiedlichen Nuancen finden können: Dies spiegelt die vielfältigen Möglichkeiten und die Vielfalt der Auffassungen in der deutschen Diabetologie – und das Prinzip der »Therapiefreiheit« – wider.

■ Aktuelle Informationen aus »erster Hand« für den diabetologisch tätigen Arzt

Unser Buch wurde vor allem für diabetologisch interessierte Ärzte aller Fachrichtungen geschrieben, welche sich rasch und möglichst knapp und einprägsam aus »erster Hand« über den neuesten Stand der Diabetologie informieren wollen. Vielleicht findet aber auch der spezialisierte Diabetologe einige Hinweise auf aktuelle Entwicklungen an mancher Stelle auf dem weiten Feld der Diabetologie. Entsprechend dem multidisziplinären Charakter der Diabetologie sind unter den Autoren nicht nur Internisten mit endokrinologisch-diabetologischem Schwerpunkt, sondern auch Kardiologen, Nephrologen, Gastroenterologen, Pädiater, Gynäkologen, Urologen, Laboratoriumsmediziner, Biochemiker, Pharmakologen, Immunologen und Psychologen.

Das Buch wurde während eines Abendessens in einem ausgezeichneten Fisch-Restaurant im Golf von Palermo am Rande einer Diabetes-Tagung von Herrn Professor Hans-Ulrich Häring,

Tübingen, und mir konzipiert und die Liste der Wunschkandidaten für die einzelnen Kapitel – bei vorzüglichem Wein – gleich auf der Rückseite der Speisekarte festgehalten. Alle dieser damals ins Auge gefassten Personen haben, mit nur einer einzigen, wegen der knappen Terminplanung zeitlich bedingten Ausnahme, mitgemacht. Dafür mein ganz herzlicher Dank an alle Autoren und auch an ihre hilfreichen Mitstreiter »vor Ort«! Ganz besonderer Dank gebührt meinem Mitarbeiter in Bochum, Herrn PD Martin Pfohl, welcher die größte Zahl an Kapiteln zur Bearbeitung übernommen hat.

Den so überaus freundlichen Damen in Berlin beim Blackwell Wissenschafts-Verlag sei für ihre stete Hilfe bei der Umsetzung meiner Wünsche gedankt. Frau G. Bartel, Frau I. Leifels und Frau Ch. Schröder aus meinem Sekretariat gebührt der Dank für ihre Mitarbeit bei der Redaktion der Manuskripte und meiner Sekretärin, Frau R. Cramer, für die organisatorische Arbeit im Zusammenhang mit der Herausgabe dieses Buches.

Helmut Schatz

Bochum, im Frühjahr 2001

Die Herausgeber



Prof. (emer.) Dr. med. Dr. h.c. Helmut Schatz, Bochum

Lebenslauf

- Geboren 1937 in Eisenstadt
- Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universitäten Graz und Bonn, Studienabschluss 1963, Promotion in Graz
- 1963/1964: Forschungsaufenthalt am Karolinska Institutet, Stockholm (Prof. N. Svartz), Arbeit auf rheumatologischem Gebiet (Stipendiat des Svenska Institutet)
- 1964–1970: Facharztausbildung an der 2. Medizinischen Universitätsklinik, Wien (Prof. K. Fellinger), Facharzt für Innere Medizin (Ärztchamber für Wien) 1969
- 1970–1976: Zentrum für Innere Medizin an der Universität Ulm (Prof. E. F. Pfeiffer), 1970–1972 als A.-v.-Humboldt-Stipendiat
- 1973: Habilitation für Innere Medizin
- 1976–1989: C3-Professor für Innere Medizin am Zentrum für Innere Medizin der Universität Gießen (1. Oberarzt bei Prof. K. Federlin)
- 1981: Teilgebietsbezeichnung Endokrinologie (Hessische Landesärztekammer Frankfurt/Main)
- 1989–2003: Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum (Lehrstuhl), Emeritierung 2003

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Endokrinologie/Diabetologie: Autoimmunthyreopathien, Insulinbiosynthese, Therapie des Diabetes mellitus, Osteologie, hypophysäre Erkrankungen

Publikationen

11 Bücher (einschließlich 4 Auflagen von »Diabetologie kompakt«, über 500 Buchbeiträge und wissenschaftliche Arbeiten

Ehrungen

- Ehrenring des Österreichischen Bundespräsidenten
- Ferdinand-Bertram-Preis 1976 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- Paul-Langerhans-Medaille 1999 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- Oskar-Minkowski-Medaille 2004 der Medizinischen Universität Breslau/Wroclaw
- Hippokrates-Medaille 2007 der International Hippokrates Foundation, Kos
- Jühling-Medaille 2010 der Anna-Wunderlich und Ernst-Jühling-Stiftung Düsseldorf
- Ehrendoktorwürde der Universität für Medizin und Pharmazie Cluj-Napoca, Rumänien (Klausenburg, Siebenbürgen) 2010
- Bundesverdienstkreuz 1. Klasse 2014

Ehrenmitgliedschaften

- Deutsche Diabetes Gesellschaft
- Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
- Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin
- International Society for Prevention of Socially Relevant Diseases, Sofia
- Zentraleuropäische Diabetesgesellschaft – FID

Honorary Editor-in-Chief der Zeitschrift *Exp Clin Endocrinol Diabetes*

Fellow des All India Institute for Diabetes, Bombay

Funktionen

- 1990/91: Präsident der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)
- 1995–2005: Vorsitzender des Ausschusses «Pharmakotherapie des Diabetes mellitus» der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- Gründung der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Endokrinologie & Diabetologie, Vorsitzender 1995–1999
- 1995–2005: Editor-in-Chief des offiziellen Organs der DGE und der DDG, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, seit 2005 Honorary Editor-in-Chief
- Seit 2000: Mitglied des Editorial Boards des *Intern J Endocrinol Metabol*
- 2003–2009: Präsident der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft – FID, Föderation der Internationalen Donau-Symposia über Diabetes mellitus
- 2009: Wahl zum Mediensprecher und Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Wiederwahl bis 2015
- Seit 2003: Niedergelassener Arzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie in Bochum. Vertrauensarzt des Versorgungswerkes der Rechtsanwälte im Lande Nordrhein-Westfalen

Internet

- Helmut Schatz Wikipedia: http://de.wikipedia.org/wiki/Helmut_Schatz
- Interview in «WHO'S WHO»: http://www.whoswho.de/templ/te_bio.php?PID=2751&RID=1
- Praxis-Homepage: <http://www.docvadis.de/helmut-schatz/index.html>



Prof. Dr. med. Andreas F. H. Pfeiffer, Berlin

Lebenslauf

- Geboren 1953 in Frankfurt/Main
- 1972–1979: Studium der Medizin in Kiel und Freiburg und Montpellier, Frankreich und Philosophie- und Medizinstudium in Freiburg/Breisgau, Deutschland
- 1980: Approbation als Arzt und Promotion am Institut für Biochemie, Freiburg/Breisgau (Prof. P.C. Heinrich) über Östrogenrezeptoren
- 1979–1981: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Dir. Prof. A. Herz), Arbeiten über endogene Opioidsysteme und Neuroendokrinologie
- 1981–1983: National Institute of Health, Bethesda, Maryland. DFG-Stipendium, Arbeiten über neuroendokrine Regulation der Hypophysenhormone
- 1983–1989: Assistenzarzt, Klinikum Großhadern, LMU-München (Prof. G. Paumgartner)
- 1989: Facharzt für Innere Medizin und Habilitation für Innere Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 10/1989: Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum (Prof. H. Schatz).
- 1991: Teilgebietsbezeichnung »Endokrinologie«
- 1995: Ernennung zum apl.-Professor der Ruhr-Universität Bochum
- 1998: Teilgebietsbezeichnung »Gastroenterologie«
- Seit 2000: C4-Professur für Innere Medizin der Freien Universität Berlin, Leitung der Abteilung Klinische Ernährung am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam und Direktor der Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin am Campus Benjamin Franklin

Auszeichnungen

- 1990: Verleihung des Theodor-Frerichs-Preises der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Thema: »Entstehung von Colonadenomen: Veränderungen eines wachstumsregulierenden Second Messenger Systems«
- 12/1992: Hermann und Lilly Schilling-Professur, Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft verbunden mit einer Stelle entsprechend C3 für 5 Jahre
- 2005: Meyer-Schwickerath-Vorlesung, Universität Essen

Sonstige Positionen

- 2012: Kongresspräsident EASD, Berlin
- Seit 2011: Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Stiftung Personalisierte Medizin
- 2008–2011: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
- 2006–2008: Vizepräsident (DGE)
- 2007–2012: Vorsitzender DNSG »Diabetes and Nutrition Study Group« of the EASD (European Association for the Study of Diabetes)

- Seit 2006: Vorsitzender Ausschuss Ernährung der DDG
- Seit 2005: Mitglied des Kuratoriums der Deutschen Diabetes Stiftung (DDS)
- 2005: Tagungspräsident Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Berlin
- 2003–2010: Sprecher des Beirats Hormontoxikologie – DGE
- 1999–2004: Sprecher der AG Molekularbiologie und Genetik des Diabetes der DDG

Publikationen

- Autor und Koautor auf über 270 wissenschaftlich begutachteten Publikationen sowie weiterer Übersichtsartikel, Buchkapitel in Lehrbüchern und Kommentaren
- 2003–2006: Koeditor Diabetologia

Gutachterbeirat/Editorial Board der Zeitschriften

- 2000–2006: Exp Clin Endocrinology and Diabetes;
- 2008–2011: Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases
- Seit 2008:
 - Diabetes Metabolism Research and Reviews
 - Obesity Facts
 - Aktuelle Ernährungsmedizin
 - Adipositas
 - Diabetologie und Stoffwechsel
- Seit 2010: Nutrition and Diabetes (NUTD)

Beratertätigkeiten

Berater für BMBF Roadmap, DFG-Gutachter, Netherland National Genome Initiative, Forsningsradet Norway, Französische Ernährungsinitiative (Centre Europeen der Recherche en Nutrition), Forschungsrahmenprogramm der EU in Brüssel sowie verschiedene biowissenschaftliche und ernährungsorientierte Unternehmen

Forschungsinteressen

Physiologie und Pathophysiologie des Energie- und Substratstoffwechsels mit Schwerpunkt Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und Insulinresistenz

Aktuelle Projekte

- Typ-2-Diabetes: Therapie und Pathophysiologie
- Hormonelle und nahrungsabhängige Regulation des Stoffwechsels (Insulin, Glukagon, GIP und andere GI-Hormone, Growth Hormone – IGF axis).
- Nichtalkoholische Fettleberkrankheit – Mechanismen, Biomarker und Therapie
- Ernährungstherapie zur Behandlung von Stoffwechselkrankheiten
- Genetische und epigenetische Faktoren in metabolischer Regulierung

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Grundlagen des Diabetes mellitus	1
	<i>S. Kabisch, B. Kulzer, A. F. H. Pfeiffer, M. Pfohl, E. Schifferdecker, M. B. Schulze, R. Weitgasser</i>	
1.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen	2
1.2	Genetik des Diabetes mellitus	4
1.3	Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus	8
1.4	Stoffwechselkontrolle: Glukosemessung, Ketonkörper, HbA _{1c} , Fruktosamin	10
1.5	Lebensstiländerung bei Diabetes: Ernährung, körperliche Bewegung	16
1.6	Patientenschulung – die Basis der Diabetestherapie	20
1.7	Psychologische Aspekte des Diabetes mellitus	24
	Literatur	29
2	Leitlinien, Betreuungsprogramme, Versorgungsforschung und Evaluation	33
	<i>M. Clodi, M. Ehren, A. Icks, H. H. Klein, R. Lehmann, U. Rothe, J. Schulze, R. Weitgasser</i>	
2.1	Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)	34
2.2	Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft	36
2.3	Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie	40
2.4	Betreuungsprogramme in Deutschland am Beispiel des Disease-Management-Programms (DMP)	45
2.5	Betreuungsprogramme in Österreich	47
2.6	Betreuungsprogramme in der Schweiz	48
2.7	Leitlinien der IDF und ADA/EASD	49
2.8	Versorgungsforschung und Evaluation	51
	Literatur	53
3	Typ-1-Diabetes	57
	<i>T. Danne, G. Freckmann, A. Kautzky-Willer, U. Lang, R. Lehmann, M. Pfohl, N. C. Schloot, P. M. Schumm-Draeger</i>	
3.1	Immunpathogenese, Prädiktion, Immunintervention und Immunprävention	58
3.2	Erstmanifestation, klinisches Bild und Therapie des Typ-1-Diabetes	62
3.3	Besonderheiten des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen	69
3.4	Diabetes mellitus und Schwangerschaft	76
3.5	Insulin, Analoginsuline	82
3.6	Kontinuierliche Glukosemessung und künstliches Pankreas	94
3.7	Gegenwart und Zukunft des β -Zellersatzes bei Diabetes mellitus	96
	Literatur	103
4	Typ-2-Diabetes	107
	<i>H. P. T. Ammon, A. Burchard, H. Drexel, M. Fächtenbusch, H.-U. Häring, H. Hauner, H.-G. Joost, S. Matthaei, M. Merkel, D. Müller-Wieland, M. Pfohl, M. Roden, I. Rustenbeck, C. Säly, H. Schatz, E. Schifferdecker, S. Schinner, P. Schwarz, J. Szendrödi, A. Vonbank, T. Wascher, A. Zeyfang</i>	
4.1	Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2	109
4.2	Die Rolle der Mitochondrien bei Diabetes mellitus	113
4.3	Postprandiale Hyperglykämie, subklinische Inflammation und endotheliale Dysfunktion	115

4.4	Übergewicht und metabolisches Syndrom	122
4.5	Prävention des Diabetes mellitus Typ 2	129
4.6	Klinik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	133
4.7	Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes	140
4.8	Diabetes im höheren Lebensalter	141
4.9	Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide und α -Glukosidasehemmer	147
4.10	Glitazone und Glitazare	158
4.11	GLP-1-basierte Therapien	162
4.12	SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)	171
4.13	Insulintherapie bei Typ-2 Diabetes	173
4.14	Wechselwirkungen von Antidiabetika mit anderen Arzneistoffen	179
4.15	Antihyperglykämische Medikamente für Typ-1- und Typ-2-Diabetes in Entwicklung	181
4.16	Zimt und andere pflanzliche Produkte in der Diabetestherapie	186
4.17	Vitamin D und Diabetes	187
4.18	Bariatrische Operationen	189
	Literatur	193
5	Weitere Diabetesformen	203
	<i>K.-M. Derwahl, R. Lehmann</i>	
5.1	Diabetes bei Erkrankungen des Pankreas und der Leber sowie bei Endokrinopathien	204
5.2	Gestationsdiabetes	207
	Literatur	211
6	Renale Glukosurie	213
	<i>W. Zidek</i>	
	Literatur	215
7	Fettstoffwechsel und Hypertonie bei Diabetes	217
	<i>H. Drexel, S. Jacob, K. G. Parhofer, C. Säly, H. Schatz, A. Vonbank</i>	
7.1	Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus	218
7.2	Neue US-Leitlinie zu Cholesterinzielwerten	222
7.3	Stellenwert der antihypertensiven Therapie beim kardio-metabolischen Risikomanagement des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	223
7.4	Blutdruckziele gelockert: für alle <140/90 mmHg	230
7.5	Hypertonie- und Lipidstudien bei Diabetes	231
	Literatur	235
8	Diabetische Folgeerkrankungen	239
	<i>K. Doppler, H.-P. Hammes, A. Heidenreich, D. Luft, K. Reiners, A. Risse, E. Schleicher, C. Sommer, B. Stratmann, C. Tschöpe, D. Tschöpe, J. Wohlrab, W. Zidek, S. Zimny</i>	
8.1	Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie	240
8.2	Herz- und Gefäßkrankheiten	244
8.3	Diabetische Retinopathie	251
8.4	Diabetische Nephropathie	258
8.5	Diabetische Neuropathien	265
8.6	Diabetisches Fußsyndrom inklusive Charcot-Fuß	273
8.7	Erektile Dysfunktion und Diabetes mellitus	281
8.8	Komorbiditäten an Haut, Hautanhangsgebilden und Zahnapparat	287
	Literatur	291

9	Besondere Situationen bei Diabetes mellitus	297
	<i>M. Blüher, W. Druml, M. Ehren, M. Hummel, D. Kopf, K. Müssig, M. Pfohl, E. Schifferdecker</i>	
9.1	Coma diabeticum	298
9.2	Hypoglykämie	302
9.3	Perioperative Betreuung und Diabetologie im Krankenhaus	305
9.4	Enterale und parenterale Ernährung bei Diabetes mellitus	308
9.5	Diabetes, Sport und Reisen	312
9.6	Soziale Aspekte bei Diabetes mellitus	319
9.7	Diabetes mellitus, Demenz und andere psychiatrische Erkrankungen	324
	Literatur	330
10	Die Diabetologische Schwerpunktpraxis – Aufgaben und Versorgungsauftrag	333
	<i>H. Reuter</i>	
	Literatur	339
	Anhang	341
A1	Diabetes im Internet und wichtige Adressen	343
A2	Umrechnungstabellen mg/dl – milli- oder $\mu\text{mol/l}$	346
	Stichwortverzeichnis	348

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. (em.) Dr. med. Hermann P.T. Ammon

Universität Tübingen
Institut für Pharmazie
Pharmakologie, Toxikologie
und Klinische Pharmazie
Auf der Morgenstelle 8
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Matthias Blüher

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Endokrinologie
und Nephrologie
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

André Burchard

1. Medizinische Abteilung (Allg. Innere Medizin,
Diabetes, Endokrinologie, Gastroenterologie
und Stoffwechsel)
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Prof. Dr. med. Martin Clodi

Barmherzige Brüder Linz, Konventspital
Int. Abteilung mit Gastroenterologie,
Endokrinologie und STW und Notfallmedizin
Seilerstätte 2
A-4021 Linz, Österreich

Prof. Dr. med. Thomas Danne

Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover

Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl

St. Hedwig-Krankenhaus
Klinik für Innere Medizin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité
Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik
Große Hamburger Str. 5–11
10115 Berlin

Dr. Kathrin Doppler

Universitätsklinikum Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Heinz Drexel

Landeskrankenhaus Feldkirch
VIVIT Institut
Abt. für Innere Medizin
Carina Gasse 47
A-6807 Feldkirch, Österreich

Prof. Dr. med. Wilfred Druml

Universitätsklinik für Innere Medizin III
Abteilung für Nephrologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien, Österreich

Dr. med. Marianne Ehren

Universitätsklinikum der Ruhr Univ. Bochum
Medizinische Klinik und Poliklinik
BG-Kliniken Bergmannsheil
Bürkle de la Camp-Platz 1
44789 Bochum

Dr. med. Guido Freckmann

Institut für Diabetes-Technologie
Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
(IDT) an der Universität Ulm
Helmholtzstr. 20
89081 Ulm

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Füchtenbusch

Diabeteszentrum am Marienplatz München
Diabetologie und Endokrinologie
& Forschergruppe Diabetes e.V.
am Helmholtz-Zentrum München
Rindermarkt 3
80331 München

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hammes

Universität Heidelberg
5. Medizinische Klinik Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik IV
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Hans Hauner

Else-Kröner-Fresenius-Zentrum
für Ernährungsmedizin
Klinikum rechts der Isar der TU
Georg-Brauchle-Ring 60/62
81675 München

**Prof. Dr. Dr. h.c. Prof. Dr. med.
Axel Heidenreich**

Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Klinik und Poliklinik für Urologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel

Forschergruppe Diabetes, TU München &
Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim
Max-Josefs-Platz 21
83022 Rosenheim

Prof. Dr. Dr. Andrea Icks

Universitätsklinikum Düsseldorf
Funktionsbereich Public Health
Centre for Health and Society
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Stephan Jacob

Praxis für Prävention und Therapie
Brombeerweg 6
78048 Villingen-Schwenningen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hans-Georg Joost

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Stefan Kabisch

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Abt. Klinische Ernährung
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer

Medizinische Universität Wien
Endokrinologie und Stoffwechsel
Uniklinik für Innere Medizin III,
Gender Medicine Unit
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Horst Harald Klein

Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
Medizinische Klinik I, Allgemeine Innere Medizin,
Endokrinologie und Diabetologie
sowie Gastroenterologie und Hepatologie
Bürkle de la Camp-Platz 1
44789 Bochum

Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Kopf

Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Geriatrische Klinik
Alfredstr. 9
22087 Hamburg

**Priv.-Doz. Dr. phil. Dipl. Psych.
Bernhard Kulzer**

Diabetes Zentrum Mergentheim
Psychoziale Abteilung
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Uwe Lang

Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Auenbruggerplatz 14
A-8036 Graz, Österreich

Prof. Dr. med. Roger Lehmann

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. Dieter Luft

Ethikkommission am Universitätsklinikum
Tübingen
an der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
Gartenstr. 47
72074 Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan Matthaei

Christliches Krankenhaus Quakenbrück
Diabeteszentrum Quakenbrück
Danziger Str. 10
49610 Quakenbrück

Prof. Dr. med. Martin Merkel

1. Medizinische Abteilung (Allg. Innere Medizin,
Diabetes, Endokrinologie, Gastroenterologie
und Stoffwechsel)
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

1. Medizinische Abteilung (Allg. Innere Medizin,
Diabetes, Endokrinologie, Gastroenterologie
und Stoffwechsel)
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Klaus Parhofer

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik II – Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Prof. Dr.med. Andreas F.H. Pfeiffer

Campus Benjamin Franklin,
Charité Universitätsmedizin Berlin
Abt. Endokrinologie, Diabetes
und Ernährungsmedizin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
und
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Abteilung Klinische Ernährung
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Prof. Dr. med. Martin Pfohl

Ev. Krankenhaus BETHESDA zu Duisburg GmbH
Medizinische Klinik I
Allgemeine Innere Medizin, Diabetologie
und Endokrinologie
Heerstr. 219
47053 Duisburg

Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners

Universitätsklinikum Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Dr. med. Hans-Martin Reuter

Ambulantes Medizinisches Zentrum Jena
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Ernst-Abbe-Platz 3–4
07743 Jena

Dr. med. Alexander Risse

Klinikum Dortmund GmbH
Medizinische Klinik Nord
Diabeteszentrum
Münsterstr. 240
44145 Dortmund

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Roden

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine Universität
Moorenstraße 5
Deutsches Diabetes Zentrum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ulrike Rothe

Medizinische Fakultät der TU Dresden, IMB,
Bereich Epidemiologie und Versorgungsforschung
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Ingo Rustenbeck

Technische Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Mendelssohnstr. 1
38106 Braunschweig

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Säly, FESC

Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
Abt. für Innere Medizin und Kardiologie
VIVIT Institut
Carinagasse 47
A-6800 Feldkirch, Österreich

Prof. (em.) Dr. med. Dr. h.c. Helmut Schatz

Universitätsklinikum Bergmannsheil
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle de la Camp-Platz 1
44789 Bochum

Prof. Dr. med. Ekkehard Schifferdecker

Elisabeth-Krankenhaus gGmbH
Medizinische Klinik
Weinbergstr. 7
34117 Kassel

Priv.-Doz. Dr. med. Sven Schinner

Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. rer. nat. Erwin Schleicher

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik und Zentrallabor
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Nanette C. Schloot

Deutsches-Diabetes Zentrum (DDZ)
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. habil. Jan Schulze

Sächsische Landesärztekammer
Präsident
Schützenhöhe 16
01099 Dresden

Prof. Dr. Matthias Schulze

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
Abt. Molekulare Epidemiologie
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Prof. Dr. med.**Petra Maria Schumm-Draeger**

Städtisches Klinikum München GmbH
Klinikum Bogenhausen
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie
und Angiologie
Englschalkinger Straße 77
81925 München

Prof. Dr. med. Peter Schwarz

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU
Dresden
Medizinische Klinik III
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Universitätsklinikum Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Dr. rer. nat. Bernd Stratmann

Herz- und Diabeteszentrum NRW
Diabeteszentrum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen

Dr. Julia Szendrödi, PhD

Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine Universität
Moorenstraße 5
Deutsches Diabetes Zentrum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik II
Kardiologie und Pulmologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe

Herz- und Diabeteszentrum NRW
Diabeteszentrum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen

Dr. Alexander Vonbank, PhD

Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
VIVIT Institut
Abt. für Innere Medizin und Kardiologie
Carinagasse 47
A-6800 Feldkirch, Österreich

Prof. Dr. med. Thomas Wascher

Hanusch-Krankenhaus Wien
1. Medizinische Abteilung
Heinrich-Collin-Straße 30
A-1140 Wien, Österreich

Priv.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

Klinik Diakonissen Salzburg GmbH
Abteilung für Innere Medizin
Guggenbichlerstraße 20
A-5026 Salzburg, Österreich

Prof. Dr. med. Johannes Wohlrab

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Venerologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle/S.

Dr. med. Dr. Andrej Zeyfang

Agaplesion Bethesda Krankenhaus Stuttgart
Klinik für Innere Medizin und Geriatrie Zentrum
für Altersmedizin
Hohenheimer Straße 21
70184 Stuttgart

Prof. Dr. med. Walter Zidek

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik IV
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Zimny

HELIOS Klinikum Schwerin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Endokrinologie und Diabetologie
Wismarsche Straße 393-397
19049 Schwerin

Allgemeine Grundlagen des Diabetes mellitus

*S. Kabisch, B. Kulzer, A. F. H. Pfeiffer, M. Pfohl, E. Schifferdecker,
M. B. Schulze, R. Weitgasser*

- 1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit,
Lebenserwartung, Todesursachen – 2
- 1.2 Genetik des Diabetes mellitus – 4
- 1.3 Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus – 8
- 1.4 Stoffwechselkontrolle: Glukosemessung, Ketonkörper, HbA_{1c},
Fruktosamin – 10
- 1.5 Lebensstiländerung bei Diabetes: Ernährung,
körperliche Bewegung – 16
- 1.6 Patientenschulung – die Basis der Diabetestherapie – 20
- 1.7 Psychologische Aspekte des Diabetes mellitus – 24
- Literatur – 29

1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen

M. B. Schulze

1.1.1 Zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus

Nach Schätzungen der International Diabetes Federation hatten **im Jahr 2011 366 Mio. Personen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren weltweit** einen Diabetes mellitus. Dies entspricht 8,5 % der Bevölkerung in diesem Alterssegment (International Diabetes Federation 2012). Es gibt erhebliche regionale Unterschiede in der Diabetesprävalenz. So ist die altersadjustierte Prävalenz am höchsten im Mittleren Osten und Nordafrika (11,0 %), gefolgt von Nordamerika und der Karibik (10,7 %). Die Anzahl betroffener Personen wird auch in den kommenden Jahren weiter steigen. So schätzt die International Diabetes Federation, dass **im Jahr 2030 weltweit 552 Mio. Erwachsene** Diabetes haben werden.

Diese Zahlen sind sehr wahrscheinlich Unterschätzungen des wahren Ausmaßes der Diabetes-epidemie, da sie allein basierend auf dem erwarteten Bevölkerungswachstum und der Veränderung der Altersstruktur beruhen. Veränderungen wichtiger Lebensstil- und Umweltrisikofaktoren, wie z. B. die Zunahme der Prävalenz von Übergewicht in vielen Ländern, sind hier nicht berücksichtigt. Obwohl die Daten der International Diabetes Federation beeindruckend, ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Ländern oder Regionen schwierig: In vielen Ländern fehlen aktuelle repräsentative Erhebungen.

In Deutschland betrug laut der »Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland« (DEGS) im Jahr 2011 die Lebenszeitprävalenz von Diabetes mellitus 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18–79 Jahren (Frauen: 7,4 %; Männer: 7,0 %) (Heidemann et al. 2013). Dies entspricht einer Anzahl von ungefähr **4,6 Mio. Erwachsenen**. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern deutlich zu, von unter 5 % bei unter 50-Jährigen bis rund 22 % bei 70- bis 79-Jährigen. **Im Vergleich zum Bundes-Gesundheitssurvey**

1998 hat die Lebenszeitprävalenz um ca. 2 Prozentpunkte zugenommen. Nur ein Teil dieses Anstiegs ist durch das Altern der Bevölkerung verursacht. Auch nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Altersstrukturen ist von einem Anstieg der Prävalenz von 5,8 % auf 7,2 % auszugehen.

Neben Personen mit bekanntem Diabetes ist mit einer bedeutsamen Prävalenz von Erwachsenen mit unbekanntem Diabetes zu rechnen, da die Krankheit zu Beginn häufig symptomfrei verläuft und erst mit jahrelanger Verzögerung erkannt wird.

1.1.2 Inzidenz des Typ-1-Diabetes mellitus steigt

Repräsentative Daten zur Diabetesinzidenz sind für die meisten Länder nicht verfügbar. Basierend auf dem National Health Interview Survey wurde für die USA geschätzt, dass die Inzidenz eines diagnostizierten Diabetes von 4,9 auf 6,9 pro 1000 Erwachsene (18–79 Jahre) pro Jahr zwischen 1997 und 2003 gestiegen ist (Geiss et al. 2006). Dieser Anstieg ist sehr wahrscheinlich durch die Zunahme von Übergewicht und anderer Risikofaktoren verursacht. Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern (0–14 Jahre) steigt in vielen Ländern, so auch in Deutschland (Patterson et al. 2012). Im Zeitraum 2004–2008 betrug die Inzidenz zwischen 20 und 24 pro 100.000 Personenjahre in verschiedenen deutschen Regionen mit flächendeckenden Diabetesregistern.

1.1.3 Prädiabetes und Personen mit erhöhtem Risiko

Als »Prädiabetiker« gelten Personen, deren Blutzuckerspiegel nicht diabetisch sind, aber zu hoch, um als normal eingestuft zu werden. Zu dieser Gruppe zählen Personen

- mit einer gestörten Nüchtern glukose (Nüchtern glukose 100–125 mg/dl, 5,6–6,9 mmol/l),
- mit einer gestörten Glukosetoleranz (oraler Glukosetoleranztest, oGTT, 2-h-Glukose: 140–199 mg/dl, 7,8–11,1 mmol/l) oder
- mit erhöhten HbA_{1c}-Konzentrationen (5,7–6,4 %).

➤ **Mit der 2-h-Glukose können Hochrisikopersonen identifiziert werden, die mit der Nüchtern glukose oder HbA_{1c} allein nicht gefunden werden.**

Personen, die sowohl eine gestörte Nüchtern glukose als auch eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen, haben ein deutlich höheres Diabetesrisiko als Personen, die nur eine der beiden Störungen aufweisen.

Allerdings steigt das Diabetesrisiko eher kontinuierlich mit höheren Glukosewerten, sowohl im Normbereich als auch im prädiabetischen Bereich. Deshalb ist die Verwendung kontinuierlicher Glukosemaße zur Bewertung des Diabetesrisikos sinnvoller als die Verwendung von Kategorien des Prädiabetes. Neben oder in Kombination mit Bestimmungen der Blutglukose sind auch andere Tests geeignet, Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko zu identifizieren. So empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft in ihren Praxisleitlinien eine Bestimmung des Diabetesrisikos anhand des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests, dem eine Bestimmung des HbA_{1c} und ggf. anderer Blutglukoseparameter folgen sollte (Kerner u. Brückel 2012).

1.1.4 Lebenserwartung von Diabetikern ist je nach Diagnosealter um 5–19 Jahre verkürzt

Die Hyperglykämie wie auch assoziierte Komorbiditäten bei Diabetikern bewirken eine erhebliche Verminderung der Lebenserwartung wie auch der Lebensqualität. So wurde für die USA basierend auf dem National Health Interview Survey 1984–2000 geschätzt, dass ein Kind, welches im Alter von 10 Jahren mit Diabetes diagnostiziert wird, eine um 19 Jahre verminderte Lebenserwartung hat (Narayan et al. 2003). Mit steigendem Diagnosealter vermindert sich zwar dieser Verlust an Lebensjahren, beträgt aber für 50-Jährige laut dieser Studie immer noch 9 Jahre, für 60-Jährige 7 Jahre und selbst für 70-jährige Personen 5 Lebensjahre. Wird zudem die durch die Erkrankung verminderte Lebensqualität berücksichtigt (»quality-adjusted lifeyears«, QALY), verliert ein Diabetespatient 31 QALY bei einem Diagnosealter von 10 Jahren bzw. 14, 11 und 8 Jahre bei einem Diagnosealter von 50,

60 oder 70 Jahren. Neuere Daten der Emerging Risk Factors Collaboration, einem Zusammenschluss vieler Langzeitstudien, unterstützen diese Ergebnisse. Hier hatten Diabetespatienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung **im Durchschnitt eine um 6 Jahre verkürzte Lebenserwartung** (Emerging Risk Factors Collaboration 2011). Dieselbe Studie schätzt, dass Personen mit Diabetes ein **1,8-fach höheres Sterberisiko** haben als gleichaltrige gesunde Personen, unabhängig vom Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI (Body-Mass-Index) der Personen. In diesen Studien beziehen sich die Ergebnisse weitestgehend auf Personen mit Typ-2-Diabetes, da diese die bei Weitem überwiegende Mehrheit der Diabetikerkrankten ausmachen. Andere Studien weisen darauf hin, dass die Mortalität für Typ-1-Diabetiker höher ist als für Typ-2-Diabetiker.

Eine erhöhte Mortalität und verkürzte Lebenserwartung ist bereits für Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko (Blutzucker im prädiabetischen Bereich bzw. hohes vorhergesagtes Diabetesrisiko mittels Deutschem Diabetes-Risiko-Test), aber ohne manifeste Erkrankung zu erwarten. Das Mortalitätsrisiko steigt mit höheren Nüchtern glukose und HbA_{1c}-Spiegeln, ohne dabei einen Schwellenwert aufzuweisen, insbesondere in Bezug auf die Herz-Kreislauf-Mortalität (Emerging Risk Factors Collaboration 2011).

1.1.5 Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sind Haupttodesursache und für 60 % der verlorenen Lebensjahre verantwortlich

Die chronische Exposition einer Hyperglykämie ist mit Langzeitschädigungen von Blutgefäßen verbunden. Gefäßerkrankungen sind maßgeblich an der erhöhten Mortalität von Personen mit Diabetes beteiligt. Laut der Emerging Risk Factors Collaboration haben Diabetespatienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ein **2,3-fach erhöhtes Risiko für einen vaskulär bedingten Tod** im Vergleich zu gesunden Personen und unabhängig von Unterschieden im Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI (Emerging Risk Factors Collaboration 2011). **Kardiovaskuläre Krankheiten bedingen ca. 60 % der**

■ **Tab. 1.1** Erhöhtes Sterberisiko von Diabetespatienten im Vergleich zu Gesunden. (Quelle: Emerging Risk Factors Collaboration 2011)

Todesursache	Relatives Risiko
Gefäßkrankheiten	2,32
Krebs gesamt	1,25
– Leber	2,16
– Pankreas	1,51
– Ovarien	1,45
– Kolon und Rektum	1,40
– Lunge	1,27
– Brust	1,25
Weitere Todesursachen gesamt	1,73
– Krankheiten der Niere	3,02
– Infektionen außer Pneumonie	2,39
– Krankheiten der Leber	2,28
– Krankheiten des Verdauungssystems außer Leber	1,70
– Stürze	1,70
Pneumonie	1,67
Psychische Störungen	1,64
Vorsätzliche Selbstbeschädigung (Suizid)	1,58

verlorenen Lebensjahre. Die erhöhte Mortalität aufgrund von Gefäßkrankungen ist dabei vor allem durch die Hyperglykämie erklärbar, weniger durch häufig assoziierte Komorbiditäten (Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen). Bedeutsam ist auch die erhöhte Krebsmortalität, die verschiedene Krebslokalisationen betrifft, insbesondere Leber, Pankreas, Ovarien, Kolon/Rektum, Lunge und Brust. Circa **30 % der verlorenen Lebensjahre sind zudem auf eine erhöhte Sterblichkeit zurückzuführen, die nicht durch Gefäß- oder Krebserkrankungen bedingt sind** (■ Tab. 1.1). So haben Diabetespatienten u. a. eine erhöhte Mortalität aufgrund von Krankheiten der Niere und Leber, aufgrund von Lungenentzündungen und anderer Infektionskrankheiten, aber auch aufgrund von psychischen Störungen und einer höheren Suizidrate.

1.2 Genetik des Diabetes mellitus

S. Kabisch, A. F. H. Pfeiffer

1.2.1 Einführung

Der Diabetes mellitus lässt sich in mehrere Formen von unterschiedlicher Pathogenese einteilen. Dem entsprechend basieren die einzelnen Typen auf verschieden gearteten, zahlreichen und starken genetischen Risikofaktoren. Die Genforschung zum Diabetes mellitus arbeitet multimodal, von Tiermodellen und kleinen Humankohorten bis hin zu großen multizentrischen genomweiten Assoziationsstudien. Häufigkeit und Bedeutung bestimmter Polymorphismen unterliegen einigen biologischen Determinanten (z. B. der Ethnie), die als Kofaktoren bei der Beurteilung des genetischen Risikos berücksichtigt werden müssen.

1.2.2 Genetik des Typ-1-Diabetes (T1DM)

Dem T1DM liegt ein polygen vererbtes Autoimmungeschehen zugrunde, das sich gegen β -Zellen, Insulinmoleküle oder die Glutamatdecarboxylase richtet. Dizygote Geschwister eines T1DM-Patienten erkranken mit einer Chance von etwa 5–10 % ebenfalls, monozygote Zwillinge mit 50 %iger Chance. Umweltfaktoren nehmen also trotz hereditärer Ursachen eine bedeutende Rolle ein. Eine positive Familienanamnese zum T1DM wiegt umso schwerer, je früher die betroffenen Verwandten erkrankt sind und je häufiger männliche Patienten darunter sind. Als Risikofaktoren wurden Genvarianten identifiziert, die T1DM-spezifisch oder -unspezifisch Immunregulation und Entzündungsprozesse alterieren. Es bestehen vielfältige Überlappungen zur Genetik anderer Autoimmunerkrankungen. ■ Tab. 1.2 zeigt, welche Arten von Molekülen durch T1DM-Genvarianten funktionell alteriert werden.

50 % der gesamten Heritabilität des T1DM (und damit der größte singuläre Einflussfaktor auf das T1DM-Risiko) gehen auf den Histokompatibilitätskomplex der Klasse II zurück. Die Genotypen DR3/4 und DR4/4 verzehnfachen in etwa das Risiko für einen T1DM. Bedeutsam ist auch das (Pro-)In-

■ **Tab. 1.2** Genetische Faktoren für den Typ-1-Diabetes (Auswahl)

Rezeptoren für Zell-Zell-Kontakte innerhalb des Immunsystems	CTLA-4, TLR7, TLR8, CXCR7, CCR3, CCR5, CCR7, CD69, CD83, CD166, CD226
Rezeptoren und Modulatoren unspezifischer Zell-Zell-Kontakte	ICAM1, CDH2
Intrazelluläre immunregulatorische Proteine	SH2B3/LNK, UBASH3A, PTPN2, PTPN11, PTPN22, PPP3R2
Zytokine	IL2, IL6, IL10, IL12, IL26, IL27, TNF
Zytokinrezeptoren und assoziierte Moleküle	IFIH1, IFNGR2, IL2RA, IL7R, IL17RD, IL18RAP, ERBB3
Intra- und extrazelluläre Faktoren für Zellwachstum und Zelldifferenzierung	AREG, GLIS3, NRG2, NRG3, TGFB2, CFDP1
Andere Transkriptionsfaktoren	TCF7, BATF2, NFAT
Proteine intrazellulärer Signalkaskaden	PRKCQ, RAF1, RASA2, ITPR1, ITPR3, Jak-STAT, TNFAIP3

sulingen. Sein Promotor trägt ein repetitives DNA-Segment, dessen Kopienzahl die Expression des Insulins im Thymus steuert. Expression und Immunogenität korrelieren – das T1DM-Risiko von Risikoträgern ist um etwa 100 % erhöht.

Weitere etwa 60 Genloci inflammatorischer Proteine sind mit dem gehäuften Auftreten eines T1DM, asymptomatischer Autoantikörper oder früherem Erkrankungsbeginn assoziiert.

Nur wenige Gene (PTPN22, PTPN2, ERBB3) verantworten eine Risikosteigerung von 30 %. Andere Loci sind deutlich weniger einflussreich. Aktuell ist zur Abschätzung eines individuellen Erkrankungsrisikos die Familienanamnese einem Genscreening klar vorzuziehen (Morahan 2012).

Der Diabetes-Typ 1b (autoimmunologisch, aber ohne nachweisbare Autoantikörper) ist vom Typ 1a genetisch nicht abzugrenzen. Er beruht offenbar auf unbekanntem Immunglobulinen. Auch der LADA (»late-onset autoimmune diabetes of the adult«) ist bislang genetisch nicht vom T1DM zu trennen.

1.2.3 Genetik des Typ-2-Diabetes (T2DM)

Der T2DM geht zu großen Teilen auf Einflüsse des Lebensstils (Hyperalimentation, Fehlernährung, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholabusus) zurück, die ebenfalls zu arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas führen. Eine

eindeutige kausale Beziehung zwischen metabolischem Syndrom und T2DM besteht jedoch nicht; auch bei ungesunder Lebensweise kann eine Blutzuckerdysregulation jahrzehntelang ausbleiben.

Umgekehrt kann eine positive Familienanamnese trotz aller Präventionsbemühungen diagnoseentscheidend sein. Etwa zwei Drittel aller Typ-2-Diabetiker sind familiär belastet.

Angesichts der starken epidemiologischen Überlappung von Adipositas und T2DM ist eine sorgsame Trennung pathogenetischer Mechanismen zu beachten. Beide Erkrankungen teilen sich einige, aber nicht alle genetischen Risikofaktoren. Große genomweite Analysen an multizentrischen Kohorten haben bislang etwa 30–40 Genvarianten identifiziert, die statistisch hochsignifikant zu pathologischem Übergewicht führen und damit auch sekundär das Diabetesrisiko determinieren. Sie alterieren die Regulation von Hunger und Sättigung (z. B. MC3R, MC4R, MC5R, POMC), Stoffwechselwege des Lipidmetabolismus (z. B. APO-A/B/C, LDLR, LPL, FASN, FABP1/2) sowie die Energiehomöostase (z. B. LEP/LEPR, UCP1/2/3) und Adipozytenfunktion (z. B. PPAR-A/D/G, CAPN10). Allerdings kennt man auch heute noch nicht die genaue biologische Bedeutung vieler Adipositasgene (Herrera et al. 2011).

Durch BMI-Adjustierung in Genetikstudien zu Diabetes mellitus lassen sich Genloci ermitteln, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen, ohne ein erhöhtes Körpergewicht vorauszusetzen. Diese genetischen Marker assoziieren mit dem bloßen Vorlie-

■ **Tab. 1.3** Relevante Risikogene für den Typ-2-Diabetes (Auswahl)

Transkriptionsfaktoren mit Einfluss auf Zellwachstum und -differenzierung	TCF7L2, HNF1, HHEX, PDX1
Proteine der Zellzyklusregulation	CDK, CDKAL1, CDK5RAP1, CDKN2A/2B
Faktoren der Insulinsekretion	CAPN10
Pankreatische Kaliumkanäle	KCNJ11, KCNQ1
Akteure des Glukosesensings	GCK, GCKR
Inkretine und Inkretinrezeptoren	GIP, GIPR
Weitere Hormonrezeptoren	ADRA2A (Adrenalin), MTRN1b (Melatonin)
Transportmoleküle	SLC30A8 (Zink), GLUT2 (Glukose)
Proteine der Insulin-Signalkaskade	IRS-1, IGF1, IGF2BP2
Enzyme des Glukosestoffwechsels	G6PC2, HK1
Metabolisch-regulatorische Proteine	PPARG

gen eines T2DM bzw. korrelieren mit diabetologischen Laborparametern (HbA_{1c}, Nüchternglukose bzw. -insulin, HOMA-IR). ■ Tab. 1.3 fasst Gengruppen zusammen, die das T2DM-Risiko beeinflussen.

Nur wenige Genvarianten entfalten eine wirklich deutliche Risikoerhöhung. TCF7L2 bewirkt pro Risikoallele eine Steigerung des Risikos um etwa 50 %, alle anderen SNP(»single nucleotide polymorphisms«) liegen in ihrem Effekt weit darunter. Daher erklärt die Gesamtheit aller bislang identifizierten Polymorphismen trotz ihrer Häufigkeit und statistischen Signifikanz die Erbllichkeit des T2DM nur zu einem geringen Teil. Ein genetisches Screening ist daher gegenwärtig nicht von Nutzen (Herder u. Roden 2011).

Der Gestationsdiabetes (GDM, T4DM) lässt sich aus genetischer Sicht nicht vom T2DM unterscheiden. Bestätigt wird dies durch die klinische Erfahrung, nach der 90 % aller GDM-Patientinnen später einen manifesten T2DM entwickeln.

1.2.4 Monogenetische Formen des Diabetes mellitus (Typ-3-Diabetes)

Der T3DM umfasst eine Vielzahl seltenerer Diabetesformen, die z. B. auf iatrogene Maßnahmen (Operation, Medikation) oder endokrine Ursachen (Erkrankungen von Nebennieren oder Schilddrüse) zurückgehen. Zum T3DM gehören aber auch die

monogenetisch vererbten Formen wie der MODY (»maturity-onset diabetes of the young«).

Rund 5 % aller Diabetiker ohne Autoimmunpathogenese sind eigentlich MODY-Patienten. MODY-Mutationen werden autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt und führen so trotz ihrer Seltenheit zur typischen Familienanamnese mit 50 % Erkrankten pro Generation.

Bereits 11 MODY-Typen sind beschrieben. Transkriptionsfaktoren mit Einfluss auf die Organ-differenzierung von Leber und Pankreas (HNF4 α , HNF1 α , HNF1 β (TF2), KLF11, PAX4) sind bei den Typen 1, 3, 5, 7 und 9 genetisch verändert. Das Glukosesensing-Enzym Glukokinase ist verantwortlich für den MODY-Typ 2. Bei den Typen 4 und 6 ist die Transkription des Insulins durch Mutationen gestört (IPF-1/PDX-1, NeuroD1/ β 2). Fehlfunktionen der pankreatischen Lysophospholipase, des (Pro-)Insulins bzw. der B-lymphozytären Tyrosinkinase (BLK) führen zu MODY-Raritäten (Typen 8, 10 und 11). 80 % aller MODY-Fälle gehen auf die Typen 2 und 3 zurück.

Im klinischen Verlauf imponieren die Typen 2 und 4 meist milde, die Typen 1, 3 und 5 eher progressiv. Die Diabetesdiagnose bei MODY stützt sich meist auf auffällige postprandiale Glukosewerte und beruht auf der genetisch gestörten Insulinsekretion bei meist erhaltener Insulinsensitivität. Nichtadipöse, jüngere Patienten mit wiederholt erhöhten Belastungswerten sind daher MODY-verdächtig. Anders

als bei T1DM und LADA zeigt sich ein schleichen-der Erkrankungsverlauf ohne Autoantikörper. MODY-Patienten sprechen oft gut auf Sulfonylharnstoffe an und benötigen initial keine Insulintherapie.

Die typische Familienanamnese sollte zur genetischen Diagnostik Anlass geben. Dies ist nicht zuletzt auch aus familienmedizinischer Sicht indiziert, da für viele MODY-Patienten (insbesondere Typ 2) eine intensive Therapie verzichtbar ist und einige MODY-Formen mit weiteren Begleiterkrankungen assoziiert sind: MODY Typ 3 mit Lebertumoren, MODY Typ 5 mit Zystennieren und anderen urogenitalen Fehlbildungen (Fajans u. Bell 2011).

Der besonders seltene Fall eines homozygoten MODY der Typen 2, 4, und 8 führt zu einem neonatalen Diabetes mellitus, der sofort insulinpflichtig ist. Die anderen Typen sind in homozygoter Vererbung offenbar nicht mit dem Leben vereinbar.

Auch einige seltene Mutationen des ATP-abhängigen Kaliumkanals (KCNJ11, ABCC8) der β -Zelle bewirken – dominant oder rezessiv vererbt – einen frühkindlich apparenten Diabetes mellitus. Anders als bei homozygoten MODY-Mutationen bleibt bei diesen zu den Channelopathien zählende Krankheitsform die Fähigkeit zur Insulinbildung erhalten und kann mit Sulfonylharnstoffen oft sehr gut stimuliert werden. Sehr schwere, aber zum Glück sehr seltene Krankheitsbilder mit angeborener Stoffwechselstörung gehen auf Mutationen zurück, die die kodierenden Genabschnitte für (Pro-)Insulin oder den Insulinrezeptor betreffen. Neonatale Diabetesformen sind Raritäten, deren Verdacht aber einen Gentest rechtfertigt.

Aus epidemiologischer Sicht ist zu beachten, dass einige Grunderkrankungen eines sekundären Diabetes mellitus selbst eine monogenetische Ursache haben können. Hierzu zählen z. B. das Prader-Willi-Syndrom, die Hämochromatose und erblichen Pankreatitiden.

1.2.5 Therapeutische Relevanz von Genpolymorphismen bei Diabetes mellitus

Studien der diabetologischen Genforschung widmen sich auch der Prädiktion therapeutischer Erfolge. So regulieren einige typische T2DM-Polymor-

phismen (TCF7L2, SLC30A8, ►Abschn. 1.2.3), die Insulinproduktion und bestimmen daher beim Neuaufreten eines T1DM die Latenz bis zur Insulinpflicht sowie ggf. Zeitpunkt und Intensität des Therapiebedarfs.

Auch für Adipositas und T2DM lassen sich in Zukunft vielleicht individuelle Voraussagen zum Nutzen einer Intervention treffen. Varianten einiger Genloci (z. B. ADIPOR1, FTO, MC4R, TCF7L2, PPARG) stehen mit dem (Nicht-)Ansprechen einer Lebensstilumstellung oder einer medikamentösen Therapie in Beziehung (Temelkova-Kurktschiev u. Stefanov 2012).

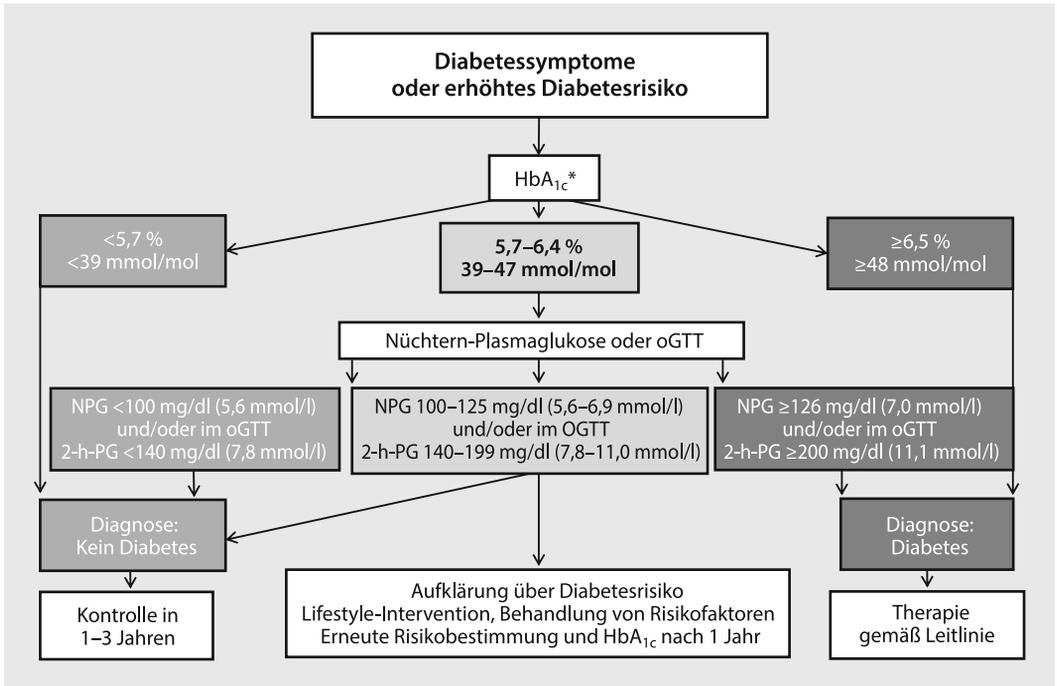
Die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus besitzen offenbar eigene organspezifische genetische Risikofaktoren, die unabhängig von metabolischen Parametern wirksam sind (Maeda et al. 2010). Dies erklärt, dass das Auftreten diabetologischer Langzeitkomplikationen wie der Nephropathie oder Retinopathie kaum mit der Stoffwechsellage korreliert.

Fazit für die Praxis

Genetische Faktoren für den Typ-1-Diabetes umfassen verschiedenste immunregulatorische sowie inflammatorische Rezeptoren und Interaktionsproteine sowie Zytokine. Die erblichen Ursachen des Typ-2-Diabetes hingegen liegen vor allem in Genen etlicher Stoffwechsellenzyme, Hormone und deren Rezeptoren sowie Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren verankert. Auf genetischer Ebene überlappen sich Typ-2-Diabetes und Adipositas teilweise. T2DM und Gestationsdiabetes bilden genetisch eine pathophysiologische Einheit.

In seltenen Fällen liegt der Diabeteserkrankung ein monogenetischer Mechanismus zugrunde. Die zu meist jungen Patienten weisen keine Autoimmunpathogenese und oftmals keinen Typ-2-typischen Lebensstil auf. Bei Verdacht auf eine monogenetische Diabetesform – und nur dann – sollte ein genetisches Screening erfolgen.

Auch Verlauf, Komplikationen und Therapieerfolg werden von Genvarianten determiniert. Eine klinische Anwendung zur Prädiktion des besten Heilverfahrens ist noch nicht absehbar.



■ Abb. 1.1 Ablaufschema in der Diagnostik des Diabetes mellitus bei primärer HbA_{1c}-Bestimmung. *Bei Diabetessymptomen zusätzlich sofortige Glukosemessung. NPG Nüchtern-Plasmaglukose, oGTT oraler Glukosetoleranztest (75 g); 2-h-PG 2-h-Plasmaglukose. (Adaptiert nach Kerner u. Brückel 2011)

1.3 Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus

M. Pfohl

- Die Kriterien für den Diabetes mellitus sind klar definiert und orientieren sich am Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie.

Der Diabetes mellitus wird über den Nachweis der chronischen Hyperglykämie diagnostiziert. Die Glukosekonzentration im Blut verteilt sich beim Menschen über ein weites Kontinuum, so dass der Grenzwert für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus immer einen Kompromiss zwischen der Erfassung aller Patienten mit einem substantiellen Risiko der Entwicklung von Diabetesfolgeerkrankungen und dem Versuch, die Feststellung eines Diabetes mellitus bei Personen ohne nennenswertes Risiko von Folgeerkrankungen zu vermeiden, dar-

stellt. Da epidemiologische Studien den besten Zusammenhang zwischen chronischer Hyperglykämie und der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie belegt haben, wurden die derzeit gültigen Grenzwerte als Schwellenwerte für das Retinopathierisiko festgelegt. Die derzeit gültigen Diagnosekriterien für den Diabetes mellitus wurden 1997 durch eine Expertenkommission der American Diabetes Association (ADA) etabliert und 2003 sowie 2009 überarbeitet (ADA 1997, 2009). Ein Diabetes mellitus kann danach anhand einer wiederholt gemessenen erhöhten Nüchtern- oder auch Gelegenheits-Plasmaglukose, anhand eines erhöhten HbA_{1c}-Werts oder mithilfe eines standardisiert durchgeführten oralen Glukosetoleranztests diagnostiziert werden. ■ Abb. 1.1 zeigt ein Ablaufschema bei Verwendung des HbA_{1c} in der Diabetesdiagnostik. Die Grenzwerte sind ■ Tab. 1.4 zu entnehmen.

■ Tab. 1.4 Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

Messvariable	Grenzwert
HbA _{1c} ^a	≥6,5% (48 mmol/mol)
oder	
Nüchtern-Plasmaglukose a	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)
oder	
Gelegenheits-Plasmaglukose ^a	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
oder	
2-h-Plasmaglukose im 75-g-oGTT	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)

^a Außer bei einem entgleisten Diabetes mellitus Bestimmung zu zwei unabhängigen Zeitpunkten! Nüchtern ist definiert als keine Kalorienaufnahme seit mindestens 8 h.

1.3.1 Labormethoden

➤ **Zur Diagnostik eines Diabetes mellitus dürfen nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden eingesetzt werden!**

Zur Messung von Glukose und HbA_{1c} dürfen in der Diagnostik eines Diabetes mellitus nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen. POCT-Methoden (»point of care testing«) sind für diagnostische Zwecke nicht geeignet! Die Messung der Glukose sollte möglichst im venösen Plasma erfolgen; sehr wichtig ist dabei die präanalytische Lagerung des Blutes bzw. Plasmas in einer Weise, die den glykolytischen Abbau der Glukose verhindert (Kerner u. Brückel 2011). Bei der Verwendung des HbA_{1c} zur Diagnostik müssen die potenziellen Fehlerquellen der HbA_{1c}-Bestimmung beachtet werden: verschiedene Hämoglobinvarianten wie HbS, HbE, HbF, HbC oder HbD, Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten wie hämolytische oder Eisenmangelanämie, Leber- und Nierenerkrankungen, Schwangerschaft und auch Medikamenteninteraktionen. Bei unplausiblen Ergebnissen sollte deshalb die Diabetesdiagnose durch die standardisierte Plasmaglukosemessung überprüft werden.

1.3.2 Stellenwert des oralen Glukosetoleranztests

In den meisten Fällen eines symptomatischen Diabetes mellitus dürfte damit eine einfache, nicht zeitgebundene Plasmaglukosebestimmung in Verbindung mit dem klinischen Bild ausreichen. Bei einer wiederholt gefundenen Glukosekonzentration ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) und typischer Symptomatik oder bei einem HbA_{1c} ≥ 6,5% (48 mmol/mol) ist ein oGTT unnötig. Bei Patienten mit Glukosurie, aber normalen Plasmaglukosekonzentrationen oder grenzwertig hohen postprandialen Plasmaglukosewerten zwischen 140 und 200 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) ist die Durchführung eines oGTT sinnvoll. In der Diagnostik des Gestationsdiabetes hat der oGTT nach wie vor einen hohen Stellenwert. Obwohl der oGTT ein relativ einfacher Test ist, muss er wegen seiner hohen biologischen Variationsbreite streng standardisiert durchgeführt werden. Vor Durchführung des Tests ist eine mindestens 3-tägige Ernährung ohne Kohlenhydratbeschränkung (>150 g/Tag) mit normaler körperlicher Aktivität erforderlich. Der Test selbst soll morgens nüchtern mit 75 g eines Mono-/Oligosaccharid-Gemisches in 300 ml Wasser, über 5 min getrunken, am sitzenden Patienten durchgeführt werden. Für die Diagnostik essenziell ist die Bestimmung der 2-h-Glukose. Die Bestimmung der Nüchtern-Glukose erscheint sinnvoll, während die Zwischenwerte nach 30, 60 und 90 min zwar gelegentlich hilfreich, aber für die eigentliche Diagnostik nicht erforderlich sind – außer beim Gestationsdiabetes, bei dem auch die 60-min-Plasmaglukose wichtig ist.

Bei der klinischen Bewertung einer festgestellten Glukoseintoleranz ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine Bezeichnung für einen abnormen Laborbefund handelt, der am ehesten als Risikomarker etwa bei einem metabolischen Syndrom zu sehen ist und mit einer erhöhten Rate von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen, nicht aber mit der Entwicklung einer Mikroangiopathie einhergeht. Dasselbe gilt für wiederholt festgestellte Nüchtern-Plasmaglukosekonzentrationen zwischen 100 und 125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l; ■ Tab. 1.5). Die Progressionsrate zu einem manifesten Diabetes mellitus liegt hier bei 2–5% pro Jahr, bei vielen Patienten findet sich aber auch eine Normalisierung der Glu-