



Hien · Böhm



# Diabetes- Handbuch

Eine Anleitung  
für Praxis und Klinik

6. Auflage

Nach den  
Leitlinien  
der Deutschen  
Diabetes-  
Gesellschaft  
(DDG)



Springer

P. Hien

B. Böhm

**Diabetes-Handbuch**

6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

P. Hien  
B. Böhm

# Diabetes- Handbuch

Eine Anleitung für Praxis und Klinik

Unter Mitarbeit von Simone Claudi-Böhm

6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage  
Mit 17 Abbildungen und 37 Tabellen

**Dr. med. Peter Hien**

Direktor Medizinische Prozesse, Medizinische Klinik, Diabetologie, Pneumologie, u. a.,  
Kreiskrankenhaus Freiberg, Donatsring 20, 09599 Freiberg

**Universitätsprofessor Dr. med. Bernhard Böhm**

Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie,  
Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm/Donau

ISBN-13 978-3-540-71954-0 6. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

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

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.

**Springer Medizin**

Springer-Verlag GmbH  
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

[springer.de](http://springer.de)

© Springer-Verlag Heidelberg 2005, 2007, 2010

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 dürften.

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.

Planung: Hinrich Küster, Heidelberg

Projektmanagement: Barbara Karg, Heidelberg

Layout und Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Einbandabbildungen: links oben: ©photos.com PLUS / rechts oben: © Patrizia Tilly / fotolia.com

Foto Dr. Hien (Buchrückseite): © Fotostudio Amling, Weilburg

Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

SPIN 12049110

Gedruckt auf säurefreiem Papier

2126 – 5 4 3 2 1 0

# Vorwort zur 6. Auflage

---

Der Diabetes mellitus ist die Volkskrankheit Nummer 1. Keine medizinische Fachdisziplin kann sich der Diabetes-Epidemie entziehen. Deshalb gehört es zu den Zielen der modernen Diabetologie Diabetes-Früherkennung und Diabetes-Prävention voranzutreiben.

Die aktuelle Bestandsaufnahme der Diabetestherapie liefert überzeugende Erkenntnisse:

- Für Menschen mit Typ-1-Diabetes konnten durch DDCT und die nachfolgende EDIC-Studie die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie überzeugend nachgewiesen werden.
- Für Menschen mit Typ-2-Diabetes dokumentierte die UKPD-Studie gleichermaßen die Erfolge einer frühzeitigen intensivierten Diabetesbehandlung mit positiven Langzeiteffekten.

Die Resultate aus DCCT und UKPDS werden auch nicht durch die viel diskutierten großen klinischen Prüfungen (ACCORD, ADVANCE, VDAT) relativiert. Diese Studien zeigen jedoch die Grenzen des Machbaren in einem späteren Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes. Eine erst spät zur Anwendung gebrachte multimodale Intervention ist offenbar besonders risikobehaftet und mehrheitlich auch nicht zielführend.

Stärker in den Mittelpunkt des Interesses ist inzwischen die Risikoreduktion von Unterzuckerungen gerückt und damit die Notwendigkeit einer konsequenten Umsetzung aktueller Leitlinien der Fachgesellschaften bei der Durchführung der Diabetesbehandlung.

Die Chancen für eine normnahe und gleichermaßen sichere Blutzuckereinstellung waren noch nie so gut wie mit den modernen Insulinen, Insulinpumpen, mit der kontinuierlichen Blutzuckermessung sowie den neuen oralen Antidiabetika.

Mit der sechsten Auflage des *Diabetes-Handbuch* wollen wir unseren Beitrag zu einer praxisnahen Umsetzung der modernen Diabetologie leisten.

Das *Diabetes-Handbuch* wurde wieder als ein kompaktes und handliches Werk für den täglichen Einsatz für den diabetologisch interessierten Kollegen aller medizinischer Fachrichtungen gestaltet.

Peter Hien  
Bernhard Böhm

Freiberg und Ulm, im Frühjahr 2010

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |           |   |           |
|-----------|--|-----------|-----------|---|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Symptome und Krankheitsbilder des Diabetes mellitus</b> .....                 | <b>1</b>  | <b>11</b> | <b>Gestationsdiabetes, Diabetes und Schwangerschaft</b> ..... | <b>45</b> |
| <b>2</b>  | <b>Labordiagnostik</b> .....   | <b>3</b>  | 11.1      | Grundlagen.....   | 45        |
| 2.1       | Blutzucker .....   | 3         | 11.2      | Folgen für Mutter und Kind .....                              | 46        |
| 2.2       | Oraler Glukosetoleranztest (OGTT) .....  | 4         | 11.3      | Diagnostik des Gestationsdiabetes .....                       | 49        |
| 2.3       | Blutzucker im venösen und kapillären Blut.....                                   | 6         | 11.4      | Therapie.....   | 50        |
| 2.4       | Messungen der Sekretionskapazität .....  | 6         | 11.4.1    | Antihypertensive Therapie .....                               | 52        |
| 2.5       | HbA <sub>1c</sub> .....  | 7         | <b>12</b> | <b>Diabetische Ketoazidose</b> .....                          | <b>55</b> |
| 2.6       | Fructosamin .....  | 8         | 12.1      | Grundlagen.....   | 55        |
| 2.7       | Mikroalbuminurie.....  | 8         | 12.2      | Diagnostik.....   | 60        |
| 2.8       | Nierenfunktionsprüfung .....   | 9         | 12.3      | Therapie.....   | 63        |
| 2.9       | Hochsensitives C-reaktives Protein .....   | 10        | 12.4      | Komplikationen im Therapieverlauf.....                        | 71        |
| 2.10      | NT-proBNP.....   | 11        | <b>13</b> | <b>Hyperosmolares Koma</b> .....                              | <b>73</b> |
| 2.11      | Weitere Diagnosemethoden .....   | 11        | <b>14</b> | <b>Hypoglykämie</b> .....                                     | <b>75</b> |
| <b>3</b>  | <b>Klassifikation, Inzidenz und Prävalenz verschiedener Diabetesformen</b> ..... | <b>13</b> | 14.1      | Grundlagen.....   | 75        |
| <b>4</b>  | <b>Pathogenese des Typ 1-Diabetes mellitus</b> .....                             | <b>17</b> | 14.2      | Ursachen .....  | 77        |
| <b>5</b>  | <b>Pathogenese und Entwicklung des Typ 2-Diabetes mellitus</b> .....             | <b>23</b> | 14.3      | Symptomatik .....   | 78        |
| <b>6</b>  | <b>Pathophysiologie und Klinik des Typ 1-Diabetes mellitus</b> .....             | <b>27</b> | 14.4      | Risiko und Prävention.....                                    | 79        |
| <b>7</b>  | <b>Prävention des Typ 1-Diabetes mellitus</b> .....                              | <b>31</b> | 14.5      | Therapie.....   | 81        |
| <b>8</b>  | <b>Pathophysiologie und Klinik des Typ 2-Diabetes mellitus</b> .....             | <b>33</b> | 14.6      | Weitere Ursachen für eine Hypoglykämie .....                  | 82        |
| <b>9</b>  | <b>Metabolisches Syndrom</b> .....   | <b>37</b> | <b>15</b> | <b>Laktatazidose</b> .....                                    | <b>85</b> |
| <b>10</b> | <b>Prävention des Typ 2-Diabetes mellitus</b> .....                              | <b>41</b> | <b>16</b> | <b>Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus</b> .....          | <b>87</b> |
|           |  |           | 16.1      | Makroangiopathie .....  | 89        |
|           |  |           | 16.1.1    | Periphere arterielle Verschlusskrankheit. .                   | 90        |
|           |  |           | 16.1.2    | Koronare Herzkrankheit.....                                   | 92        |
|           |  |           | 16.1.3    | Schlaganfall .....  | 93        |
|           |  |           | 16.2      | Mikroangiopathie.....   | 94        |
|           |  |           | 16.2.1    | Diabetische Retinopathie und Makulopathie.....                | 94        |
|           |  |           | 16.2.2    | Nephropathie.....   | 97        |
|           |  |           | 16.3      | Diabetische Neuropathie.....                                  | 103       |
|           |  |           | 16.3.1    | Periphere Neuropathie.....                                    | 104       |
|           |  |           | 16.3.2    | Autonome Neuropathie.....                                     | 107       |
|           |  |           | 16.3.3    | Erektile Dysfunktion .....                                    | 111       |

|           |   |            |           |   |            |
|-----------|---|------------|-----------|---|------------|
| <b>17</b> | <b>Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetesassoziierte Fußkomplikationen</b> ..... | <b>113</b> | 20.9      | Index von Insulinpräparaten .....   | 167        |
| 17.1      | Grundlagen .....  | 113        | 20.10     | Insulininjektionen .....  | 167        |
| 17.2      | Prophylaxe .....  | 116        | 20.10.1   | Insulininjektionen mit der Spritze .....                                      | 168        |
| 17.3      | Therapie .....  | 117        | 20.10.2   | Insulininjektionen mit dem Pen .....  | 169        |
| <b>18</b> | <b>Hypertonie, Herzerkrankungen und weitere Folgeerkrankungen</b> ..                          | <b>121</b> | 20.10.3   | Insulininjektionen mit der Insulinpumpe (CSII) .....                          | 169        |
| 18.1      | Hypertonie .....  | 121        | 20.11     | Insulinaufbewahrung und Haltbarkeit ..  | 171        |
| 18.2      | Herzerkrankungen .....  | 124        | 20.12     | Häufige Fehler bei der Insulintherapie ..                                     | 171        |
| 18.3      | Weitere Folgeerkrankungen .....   | 125        | <b>21</b> | <b>Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus</b> .....                             | <b>175</b> |
| <b>19</b> | <b>Fettstoffwechselstörungen</b> .....  | <b>127</b> | 21.1      | Orale Antidiabetika .....   | 179        |
| <b>20</b> | <b>Insulintherapie</b> .....  | <b>131</b> | 21.1.1    | Nicht- $\beta$ -zytotrop wirkende orale Antidiabetika .....                   | 179        |
| 20.1      | Eigenschaften verschiedener Insulinpräparate .....  | 131        | 21.1.2    | $\beta$ -zytotrop wirkende orale Antidiabetika .....                          | 182        |
| 20.2      | Physiologie der Insulinwirkung .....  | 133        | 21.2      | Injektabile Therapieformen .....  | 187        |
| 20.2.1    | Insulinwirkung bei s.c.-Injektion .....   | 135        | 21.2.1    | Primärversagen .....  | 188        |
| 20.3      | Konventionelle Insulintherapie .....  | 137        | 21.2.2    | Echtes Sekundärversagen .....   | 188        |
| 20.4      | Intensivierte Insulintherapie .....   | 139        | 21.2.3    | Differenzialtherapie des Typ 2-Diabetes auf der Basis von Laborbefunden ..... | 192        |
| 20.5      | Bestimmung der Insulindosis .....   | 142        | <b>22</b> | <b>Perioperative und periinterventionelle Diabetestherapie</b> .....          | <b>193</b> |
| 20.5.1    | Insulindosierung und Blutzuckerspiegel .....  | 146        | 22.1      | Einfluss des Operationszeitpunktes ...  | 193        |
| 20.5.2    | Insulindosierung und Kohlenhydrataufnahme .....   | 150        | 22.2      | Anästhesieverfahren und Tageszeit ...   | 194        |
| 20.5.3    | Insulindosierung und körperliche Aktivität, Sport .....                                       | 152        | 22.3      | Operation und Postaggressionsstoffwechsel .....                               | 194        |
| 20.5.4    | Insulindosierung und Tageszeit .....  | 157        | 22.4      | Begleiterkrankungen und diabetische Folgeerkrankungen .....                   | 195        |
| 20.5.5    | Basalinsulindosierung und intensivierete Insulintherapie .....                                | 159        | 22.5      | Therapie .....  | 196        |
| 20.5.6    | Insulindosierung und Autoregulation .....   | 161        | <b>23</b> | <b>Alkohol und Diabetes</b> .....   | <b>201</b> |
| 20.5.7    | Beispiel für die intensivierete Insulintherapie: Einstellung eines Typ 1-Diabetikers .....    | 161        | <b>24</b> | <b>Grundzüge der Diabeteskost</b> .....                                       | <b>203</b> |
| 20.6      | Blutzuckerkontrolle .....   | 162        | 24.1      | Indikationen zur iso- oder hypokalorischen Diabeteskost .....                 | 204        |
| 20.7      | Insulinresistenz .....  | 164        | 24.2      | Körpergewicht .....   | 206        |
| 20.7.1    | Metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus Typ 2 .....                                      | 164        | 24.3      | Energie-, Kohlenhydrat-, Protein- und Fettbedarf .....                        | 207        |
| 20.7.2    | Insulinantikörper .....   | 165        | 24.4      | Berechnungseinheit (BE) – Kohlenhydrateinheit (KH) .....                      | 210        |
| 20.7.3    | Sekundäre Insulinresistenz .....  | 165        | 24.5      | Kohlenhydrataustauschtabelle .....  | 214        |
| 20.8      | Insulinnebenwirkungen .....   | 166        |           |   |            |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>25</b> | <b>Diabetes und Reisen</b> .....                         | <b>215</b> |
| <b>26</b> | <b>Diabetes und Straßenverkehr</b> .....                 | <b>217</b> |
| <b>27</b> | <b>Diabetes und Neoplasien</b> .....                     | <b>221</b> |
| <b>28</b> | <b>Diabetes mellitus und<br/>Gynäkologie</b> .....       | <b>223</b> |
|           | <i>Simone Claudi-Böhm</i>                                |            |
| 28.1      | Kontrazeption .....                                      | 223        |
| 28.2      | Zyklusstörungen .....                                    | 224        |
| 28.3      | Sterilität .....   | 225        |
| 28.4      | Klimakterium .....                                       | 225        |
| 28.5      | Osteoporose .....  | 227        |
| <b>29</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                             | <b>229</b> |
| 29.1      | Diagnose des Diabetes .....                              | 229        |
| 29.2      | Klassifikation des Diabetes .....                        | 230        |
| 29.3      | Therapie .....   | 231        |
| 29.3.1    | Therapie des Typ 1-Diabetes .....                        | 231        |
| 29.3.2    | Therapie des Typ 2-Diabetes .....                        | 232        |
| 29.4      | Folgeerkrankungen .....                                  | 233        |
| 29.5      | Diabeteskost und Bewegung .....                          | 234        |
|           | <b>Literatur</b> .....                                   | <b>235</b> |
|           | Zitierte Internetadressen .....                          | 238        |
|           | Leitlinien der deutschen Diabetes-<br>Gesellschaft ..... | 239        |
|           | <b>Anhang</b> .....                                      | <b>241</b> |
|           | Wichtige Organisationen .....                            | 243        |
|           | Auswahl von Internetadressen .....                       | 245        |
|           | Sachverzeichnis .....                                    | 249        |



# Abkürzungsverzeichnis

|          |  |        |   |
|----------|--|--------|---|
| ACCORD   | Die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group-Studie dokumentiert Grenzen und Risiken einer im Verlauf des Typ 2 Diabetes späten multimodalen Intervention   |        | 1 BE entspricht 10–12 g Kohlenhydrate (früher auch »Broteinheit« genannt)   |
| ADA      | American Diabetes Association  | BGA    | Blutgasanalyse  |
| ADN      | autonome diabetische Neuropathie   | BMI    | Bodymass-Index; Index für die Gewichtsverteilung  |
| ADVANCE  | Die Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes-Studie dokumentiert Grenzen und Risiken einer im Verlauf des Typ 2 Diabetes späten multimodalen Intervention                | BZ     | Blutzucker  |
| AGE      | »advanced glycosylation endproducts«; Proteine, die Zuckeraddukte enthalten; diese Proteine werden von spezifischen Rezeptoren gebunden (sog. RAGE) und vermitteln u. a. die Ausschüttung proinflammatorischer Signale | CARE   | Cholesterol and Recurrent Event Trial   |
| Ak       | Antikörper   | CARDS  | Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, dokumentiert eine signifikante Risikoreduktion bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und einem weiteren kardiovaskulären Risikomerkmals durch Atorvastatin   |
| ALLHAT   | Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; die in der Studie eingesetzten $\alpha$ -Blocker konnten nicht wie erwartet kardiovaskuläre Risiken vermindern                            | CK     | Kreatinkinase   |
| APS      | autoimmunes polyglanduläres Syndrom; liegt immer dann vor, wenn neben einem Typ 1-Diabetes weitere organspezifische Autoimmunerkrankungen bestehen   | COPD   | chronisch obstruktive Lungenerkrankung  |
| ARDS     | »adult respiratory distress syndrome«  | CPK    | Kreatinphosphokinase  |
| ASCOT-LL | Anglo-Scandinavian Cardia Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm  | CSSI   | kontinuierliche subkutane Insulininfusion; Insulinpumpentherapie  |
| ASD      | alternative Einstichstellen  | CRP    | C-reaktives Protein   |
| ASS      | Azetylsalizylsäure   | CT     | konventionelle Insulintherapie  |
| ASR      | Achillessehnenreflex   | CTS    | Karpaltunnelsyndrom   |
| ATP      | Adenosintriphosphat  | DCCT   | Diabetes Control and Complications Trial; große Typ 1-Diabetes-Studie, die die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie und der Insulinpumpentherapie für die Primär- und Sekundärprävention mikro- und makrovaskulärer Komplikationen des Diabetes nachgewiesen hat |
| AUC      | »area under the curve«   | DD     | Differenzialdiagnose  |
| AVK      | arterielle Verschlusskrankheit   | DDG    | Deutsche Diabetes Gesellschaft  |
| BE       | Berechnungseinheit für den Kohlenhydratgehalt von Nahrungsmitteln,   | DFS    | diabetisches Fußsyndrom   |
|          |  | DIC    | »disseminated intravascular coagulation«  |
|          |  | DIGAMI | Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction; klinische Studie, die den Überlebensvorteil einer Glukose-Insulin-Infusion beim akuten Myokardinfarkt nachwies   |
|          |  | D.m.   | Diabetes mellitus   |
|          |  | dpt    | Dioptrien   |

|                   |  |        |   |
|-------------------|--|--------|---|
| DPT-1             | Diabetes Prevention Trial in pre Type 1, Typ 1-Diabetespräventionsstudie, die den Effekt von intravenösem und oralem Insulin in der prä-Typ 1-Phase überprüfte |        | positiven Effekt des ACE-Inhibitors Ramipril zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigen konnte   |
| DR                | diabetische Retinopathie   | HOT    | Hypertension Optimal Treatment Trial; große klinische Prüfung an Nichtdiabetikern und Diabetikern, mit Nachweis einer Risikoreduktion durch diverse Antihypertensiva sowie durch Gabe von Aspirin |
| DSA               | digitale Subtraktionsangiographie  |        |   |
| ED                | erektiler Dysfunktion  |        |   |
| EDIC              | Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study; Nachfolgebeobachtung der DCCT  | hPL    | plazentares Laktogen  |
| EMG               | Elektromyogramm, zeichnet Aktionsströme der Muskeln auf  | HPS    | Heart Protection Study, dokumentiert klinische Effekte von Simvastatin zur Risikoreduktion bei Patienten mit/ ohne Diabetes mellitus  |
| ENDIT             | European Nicotinamide Intervention Trial, Interventionsstudie mit Nikotinamid in der prä-Typ 1 diabetischen Phase  | hsCRP  | hochsensitives C-reaktives Protein  |
| GAD               | Glutamat-Decarboxylase, Inselzellantigen-typischer Autoantikörper beim Typ 1-Diabetes und beim spätmanifestierten Typ 1-Diabetes (sog. LADA-Diabetes)          | IAA    | Insulin-Antikörper  |
|                   |  | IA-2   | Inselzellantigen-Tyrosinphosphatase   |
|                   |  | ICA    | Inselzellantikörper; im Immunfluoreszenztest nachweisbare Autoantikörper gegen Inselzellgewebe  |
| GFR               | glomeruläre Filtrationsrate  | ICA 69 | Inselzellantigen 69   |
| GI                | glykämischer Index; Wirkung eines bestimmten Nahrungsmittels auf den Blutzuckeranstieg   | ICT    | intensivierte konventionelle Insulintherapie; Standardtherapie eines Diabetes mellitus Typ 1  |
| GIK-Regime        | perioperative Glukose-Insulin-Kalium-Infusion  | IDF    | International Diabetes Federation   |
| GIP               | »gastric inhibitory peptide«   | IE     | Internationale Einheiten, Maßeinheit für Insulinmenge (auch als E oder U abgekürzt)   |
| GDM               | Gestationsdiabetes; erstmalig in der Schwangerschaft auftretende Glukoseerhöhung   | IFCC   | International Federation of Clinical Chemistry  |
| GLP-1             | Glukagon-like-Peptid-1   | IFG    | »impaired fasting glukose«; gestörte Nüchternglukose  |
| GOT               | Glutamat-Oxalazetat-Transaminase   | IGT    | gestörte Glukosetoleranz  |
| GPT               | Glutamat-Pyruvat-Transaminase  | INTER- | International case-control study to assess  |
| h                 | Stunde   | HEART  | importance of risk factors for coronary heart disease worldwide; weltweite Studie, die allgemeingültige Risikoprofile für einen akuten Myokardinfarkt angibt                                      |
| HbA <sub>1c</sub> | N-terminal glykiertes Hämoglobin   |        |   |
| HCG               | humanes Choriongonadotropin  |        |   |
| HDL-C             | High-density-lipoprotein-Cholesterin; Lipoproteine hoher Dichte  |        |   |
| HF                | Herzfrequenz   |        |   |
| HLA               | »human leucocyte antigen«; Histokompatibilitätsantigen   | IRI    | immunreaktives Insulin  |
| HOPE              | Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial; große klinische Studie, die den  | i.v.   | intravenös  |
|                   |  | IVGTT  | intravenöser Glukose-Toleranztest   |
|                   |  | JDF-U  | Juvenile Diabetes Foundation Unit   |

|        |   |        |  |
|--------|---|--------|--|
| KHK    | koronare Herzkrankheit  | Op     | Operation  |
| KG     | Körpergewicht   | OR     | Odds-Ratio, Vergleichsmaß für Risiken etc.   |
| KM     | Kontrastmittel  |        |  |
| KOF    | Körperoberfläche  | pAVK   | periphere arterielle Verschlusskrankheit   |
| LADA   | »latent autoimmune diabetes of the adult«; spätmanifestierter Diabetes mellitus Typ 1   | PCA    | Parietalzellantikörper   |
| LCAT   | Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase  | PDN    | periphere diabetische Neuropathie  |
| LDH    | Laktatdehydrogenase   | PDR    | proliferative diabetische Retinopathie   |
| LDL-C  | Low-density-lipoprotein-Cholesterol; Lipoproteine niedriger Dichte  | p.o.   | per os (Einnahme über den Mund)  |
| LJ     | Lebensjahr  | POC-S  | polyzystisches Ovarsyndrom   |
| LZ-EKG | Langzeit-EKG  | PPAR   | Peroxisomen-Proliferator-aktivierendes Protein, nukleärer Rezeptor für die Thiazolidindione  |
| LZ-RR  | Langzeitblutdruckmessung  | PRL    | Prolaktin  |
| MDRD   | Modified Diet in Renal Diseases   | PSR    | Patellarsehnenreflex   |
| min    | Minute  | PTA    | perkutane transluminale Angiographie   |
| MODY   | »maturity onset diabetes in the young«; genetisch bedingte Diabetesform mit autosomal-dominantem Erbgang  | PTCA   | perkutane transluminale koronare Angioplastie  |
| MSY    | metabolisches Syndrom   | RENAAL | Renal Protective Effects of Losartan in Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus and Nephropathy; klinische Studie, die erstmalig die Risikoreduktion für Nierenversagen beim Typ 2-Diabetiker durch einen Angiotensinrezeptorblocker (AT <sub>1</sub> -Blocker Losartan) nachgewiesen hat |
| NASH   | nichtalkoholinduzierte Fettleber  | RKM    | Röntgenkontrastmittel  |
| NCEP   | National Cholesterol Education Program  | RPF    | renaler Plasmafluss  |
| NI     | Normalinsulin   | RR     | Blutdruck  |
| NLG    | Nervenleitungsgeschwindigkeit   | s      | Sekunde  |
| NNR-AK | Nebennierenrinden-Antikörper  | s.c.   | subkutan   |
| NNRI   | Nebennierenrindeninsuffizienz   | SD     | Schilddrüse  |
| NP     | Nephropathie  | SEA    | Spritz-Ess-Abstand   |
| NPH    | neutrales Protamin Hagedorn; basisches Protein, geeignet, um Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline) herzustellen   | SH     | Sulfonylharnstoffe; vom Sulfonamid abgeleitete Pharmaka, die über einen spezifischen Rezeptor an $\beta$ -Zellen die glukoseabhängige Insulinsekretion stimulieren   |
| NPDR   | nichtproliferative diabetische Retinopathie   | SIH    | schwangerschaftsinduzierte Hypertonie  |
| NSAR   | nichtsteroidale Antirheumatika; können u. a. die Nierenfunktion reduzieren  | SpM    | Spätmahlzeit   |
| NT-    | aminotermiales pro brain natriuretische   | SSW    | Schwangerschaftswoche  |
| proBNP | Peptid  | STH    | Wachstumshormon; klassischer Vertreter eines kontrainsulinären Prinzips  |
| Nü-BZ  | Nüchtern-Blutzucker   | Stix   | Teststreifen   |
| OAD    | orales Antidiabikum   |        |  |
| OGTT   | oraler Glukose-Toleranztest; oraler Zuckerbelastungstest mit 75 g Glukose um z. B. den Glukosestoffwechsel bei regelhaftem Nüchtern-BZ weiter zu klassifizieren |        |  |

|        |  |
|--------|--|
| 4S-    | Scandinavian Simvastatin Survival Study;   |
| Studie | große klinische Studie, die die Reduktion von Mortalität und Morbidität bei Patienten mit KHK ohne oder mit Diabetes und Serumcholesterin zwischen 210 und 310 mg/dl durch das Statin Simvastatin nachwies                                   |
| Tbl.   | Tablette   |
| TNF    | Tumor-Nekrose-Faktor   |
| TPO    | schilddrüsenspezifische Peroxidase; wichtiges Autoantigen der Schilddrüse bei Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow  |
| tTG    | gewebespezifische Transglutaminase; Autoantigen bei glutensensitiver Enteropathie (Zöliakie, Sprue)  |
| UKG    | Echokardiographie  |
| UKPDS  | UK Prospective Diabetes Study; große klinische Studie an Patienten mit Erstdiagnose eines Typ 2-Diabetes mellitus; Nachweis der Effektivität einer BZ-Senkung und Blutdrucksenkung auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen des Diabetes |
| VEGF   | Vascular Endothelial Growth Factor   |
| VLDL   | »very low density lipoprotein«; Lipoprotein von sehr geringer Dichte   |
| WHO    | Weltgesundheitsorganisation  |
| WHR    | Taille/Hüft-Quotient   |
| ZM     | Zwischenmahlzeit   |
| ZVK    | zentralvenöser Katheter  |

# Symptome und Krankheitsbilder des Diabetes mellitus

## Merke

Es werden 2 häufige Formen des Diabetes mellitus (D. m.) unterschieden:

- Typ 1-Diabetes mellitus,
- Typ 2-Diabetes mellitus.

An einen Diabetes denkt man bei einer Reihe von zum Teil unspezifischen Symptomen. Die Symptome sind annähernd in fallender Häufigkeit angeordnet:

- Durst, Polydipsie;
- häufiges Wasserlassen, Polyurie, Exsikkose;
- Wachstumsstörung, Bettnässen und Schulprobleme bei Kindern mit Typ 1-Diabetes;
- körperliche und mentale Leistungsminderung mit Abgeschlagenheit, Druckgefühl im Kopf;
- psychische Probleme;
- Gewichtsverlust beim Typ 1- und auch Typ 2-Diabetes;
- Sehverschlechterungen bei osmotisch aufquellendem Linsenapparat;
- Juckreiz (u. a. Pruritus vulvae);
- orthostatische Beschwerden (Dehydratation)
- Appetitlosigkeit, Inappetenz, aber auch Polyphagie;
- Potenzstörungen, Libidoverlust;
- Muskelkrämpfe;
- Gefühlsstörungen, Neuropathie;
- Übelkeit und Bauchschmerzen bis zum akuten Abdomen (Pseudoperitonitis);
- Verlangsamung bis zur Eintrübung;
- Infektanfälligkeit: rezidivierende Harnwegsinfekte, Hautmykosen, Furunkulosen, Pyodermie;
- Amenorrhoe, Regelstörungen, verminderte Fruchtbarkeit bei Frauen.

Diese Aufstellung beschreibt die Symptome eines entgleiten Blutzuckers beim Typ 1- und beim Typ 2-Diabetespatienten. Der Typ 2-Diabetiker ist im Gegensatz zum Typ 1-Diabetiker häufiger bei Diagnosestellung asymptomatisch oder oligosymptomatisch. Die Entwicklung des Typ 2-Diabetes ist meist schleichend, so dass die Diagnosestellung bei fehlender Klinik quasi zufällig gestellt wird.

**!** Besonders erwähnt sei noch ein ständig wechselnder Visus, der ein Hinweis für einen Diabetes ist. Der Linsenapparat verändert sich mit den wechselnden osmotischen Verhältnissen.

**Psychische Veränderungen** sollten ebenfalls an einen Diabetes denken lassen. Mit der Stoffwechselrekompensation bessern sich nicht nur das körperliche, sondern auch das psychische Wohlbefinden und die geistige Leistungsfähigkeit.

Die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus kann auch eine der diabetischen Bewusstseinsstörungen sein. D.m. Typ 1: **ketoazidotisches Coma diabeticum**, das bei Kindern in ca. 5% der Fälle, und bei Erwachsenen bei weniger als 1% der Erstmanifestationen zu beobachten ist. Schwächezustände mit ketoazidotischen Entgleisungen sind häufiger, etwa bei 20% der Typ 1-Diabetiker, bei Erstmanifestation.

#### Merke

Die diabetischen Komata sind:

- das ketoazidotische Koma bei D. m. Typ 1, bei lange bestehendem Typ 2,
- das hyperosmolare Koma bei D. m. Typ 2,
- das hypoglykämische Koma bei D. m. Typ 1 und 2.

Ebenso können die **Folgeerkrankungen** einen Diabetiker erstmals zum Arzt führen. Insbesondere können Typ 2-Diabetiker subjektiv für viele Jahre beschwerdefrei sein, in denen sich allerdings schon die Makroangiopathie (Blutzucker [BZ] dauernd >100 mg/dl [5,5 mmol/l]) und/oder die Mikroangiopathie (BZ anhaltend >126 mg/dl [7,0 mmol/l]) entwickeln. Als zusätzliche Risikofaktoren, die die Entwicklung dieser Komplikationen beschleunigen, gelten der Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen. Die Ausbildung der Folgeerkrankungen des Diabetes begann also bei vielen dieser Patienten bereits vor der Diagnosestellung eines D. m. Typ 2 (► Kap. 8 und 9). Beim Typ 1-Diabetiker werden die Folgeerkrankungen zum Teil, in Abhängigkeit von der BZ-Einstellung, erst nach vielen Jahren bis Jahrzehnten symptomatisch.

Folgeerkrankungen sind:

- Makroangiopathie: koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebrale AVK;
- Mikroangiopathie: Retinopathie und Nephropathie;
- Neuropathie: periphere und autonome Nerven;

sowie:

- das diabetische Fußsyndrom;
- kardiale Folgeerkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz);
- Hypertonie;
- Infektionskrankheiten;
- Fettstoffwechselstörungen;
- gehäuftes Auftreten von Demenzerkrankungen u. a.

Im Einzelnen werden diese Folgeerkrankungen in ► Kap. 16–19 ausführlich besprochen.

# Labordiagnostik

## 2.1 Blutzucker

---

Der Diabetes mellitus ist eine Volkskrankheit. Somit ist ein regelmäßiges Screening auf der Basis qualitätskontrollierter Blutglukosemessungen unter ambulanten und auch stationären Bedingungen stets angezeigt.

Der wichtigste Parameter zur Diagnose des D. m. ist der Blutzucker (BZ).

Die Normwerte und pathologischen Werte sind in ■ Tabelle 2.1 aufgeführt. Sie beziehen sich auf venöses Plasma oder kapilläres Vollblut.

### Empfehlungen für Screening-Untersuchungen asymptomatischer Individuen auf Vorliegen eines Diabetes mellitus

Generell ab einem Alter >45, bei Normoglykämie Wiederholung in 3 Jahren; Screening-Untersuchungen im jüngeren Alter bei Vorliegen folgender **Risikomerkmale**:

- Adipositas, BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>,
- erstgradig Verwandter mit Diabetes mellitus,
- Geburt eines Kindes mit Makrosomie (>4000 g),
- Gestationsdiabetes,
- arterielle Hypertonie,
- makrovaskuläre Erkrankungen (z. B. KHK, Z.n. Myokardinfarkt, pAVK, Schlaganfall,
- Dyslipidämie mit HDL-Erniedrigung und/oder Triglyzeriden  $\geq 250$  mg/dl [2,85 mmol/l],
- Albuminurie,
- bei zurückliegenden Untersuchungen gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchternglukose (z. B. während eines Infektes, eines Myokardinfarktes, einer Intervention mit BZ-Erhöhung im Postaggressionsstoffwechsel).
- Bevölkerungsgruppe mit besonders erhöhter Diabeteswahrscheinlichkeit (z. B. Schwarze, Inder, Araber, Polynesier).

### Labordiagnostik

Zur Labordiagnostik gilt folgende Vorgehensweise als sinnvoll:

- Zur Diagnostik dürfen nur qualitätskontrollierte Verfahren zur Glukosebestimmung eingesetzt werden.

■ **Tabelle 2.1.** Normwerte und pathologische Nüchtern glukosewerte nach Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft (12/2005)

| Regelhafte Glukosewerte:                                     |                         |                           |
|--|-------------------------|---------------------------|
| Plasma, venös  | <100 mg/dl              | <5,6 mmol/l               |
| Vollblut kapillär (hämolysiert)                              | <90 mg/dl               | <5,0 mmol/l               |
| Gestörte Nüchtern glukose (IFG):                             |                         |                           |
| Plasma, venös  | ≥100 mg/dl / <126 mg/dl | ≥5,6 mmol/l / <7,0 mmol/l |
| Vollblut kapillär (hämolysiert)                              | ≥90 mg/dl / <110 mg/dl  | ≥5,0 mmol/l / <6,1 mmol/l |
| Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus <sup>a</sup> : |                         |                           |
| Plasma, venös  | ≥126 mg/dl              | ≥7,0 mmol/l               |
| Vollblut kapillär (hämolysiert)                              | ≥110 mg/dl              | >6,1 mmol/l               |

<sup>a</sup> Sofern keine ausgeprägte Hyperglykämie mit metabolischer Dekompensation vorliegt, ist die Diagnose durch Messung an einem anderen Tag zu bestätigen.

- Zum Ablauf: Wiederholte Bestimmungen des Nüchternblutzuckers, 2- bis 3-mal als Bestätigungstest.
- Bewertung der Blutzuckerwerte gemäß Vorgaben der Fachgesellschaften (siehe Aufstellung oben).

### Maßeinheiten des Blutzuckers

Die neueren Einheiten in mmol/l haben sich nicht allgemein durchgesetzt. Große Kliniken und große Labors geben jedoch die Werte mitunter nur in mmol/l an:

#### Merke

100 mg/dl BZ = 5,6 mmol/l BZ

18,0 mg/dl BZ = 1,0 mmol/l BZ

## 2.2 Orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Der OGTT ist ein weiterer wichtiger Suchtest, der die Nüchtern glukosemessung ergänzt. Er dient bei normalem Nüchternblutzucker zum Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz oder eines Diabetes mellitus. Der Test ist kontraindiziert bei manifestem Diabetes mellitus.

### Vorgehen beim oralen Glukosetoleranztest nach WHO

Testdurchführung am Morgen:

- nach 10–16 Stunden Nahrungs- und Alkoholkarenz;
- nach einer mindestens dreitägigen kohlenhydratbetonten Ernährung (mehr als 150 g Kohlenhydrate pro Tag);
- im Sitzen oder Liegen, keine Muskelanstrengung; nicht rauchen vor oder während des Tests.



Zum Zeitpunkt 0 Minuten:

- Trinken von 75 g Glukose oder einer äquivalenten Menge an hydrolysiertes Stärke in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten;
- Kinder 1,75 g/kg KG (maximal 75 g Glukose);
- Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten;
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung.

OGTT ist kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption, oder wenn bereits eine erhöhte Nüchternglukose (Plasmaglukose  $\geq 126$  mg/dl) oder zu einer beliebigen Tageszeit eine Blutglukose von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11$  mmol/l) gemessen und damit ein Diabetes mellitus bereits belegt wurde.

Es gelten die in [Tabelle 2.2](#) genannten Werte zur Beurteilung des OGTT.

Der OGTT kann falsch-negativ sein, also unauffällig trotz bestehenden D. m. bei allen Arten von Resorptionsstörungen, bei Reduktionsdiät sowie körperlicher Arbeit vor dem OGTT.

1–5% der Menschen mit einer pathologischen Glukosetoleranz entwickeln pro Jahr einen D. m. Typ 2. Dieses Risiko liegt um den Faktor 20 über der Normalbevölkerung. Die Ursache einer pathologischen Glukosetoleranz wird abgeklärt bezüglich eines D. m. Typ 2 ([Kap. 8 und 9](#)), eines D. m. Typ 1 oder sekundärer Hyperglykämien ([Tabelle 2.1](#)).

Mit der erfolgreichen Behandlung sekundär bedingter Hyperglykämien oder eines metabolischen Syndroms klingt die Insulinresistenz ab, und die gestörte Glukosetoleranz kann sich wieder normalisieren. Neure Untersuchungen zeigen jedoch, dass eine Blutzuckererhöhung im Rahmen von Stress (z. B. Myokardinfarkt, Infektionen), Schwangerschaft, Traumata und Postaggressionsstoffwechsel erhebliche prognostische Bedeutung bezüglich eines anhaltend gestörten Glukosestoffwechsels aufweist, so dass eine OGTT unter stationären Bedingungen eine sinnvolle diagnostische Maßnahme darstellt, ebenso wie die Verlaufskontrolle.

**Tabelle 2.2.** Blutzuckerwerte zur Beurteilung des OGTT

| Regelhafte Glukosewerte nach 2 Stunden         |                               |                                  |
|--|-------------------------------|----------------------------------|
| Plasma, venös                                  | <140 mg/dl                    | <7,8 mmol/l                      |
| Vollblut kapillär (hämolysiert)                | <140 mg/dl                    | <7,8 mmol/l                      |
| Gestörte Glukosetoleranz (IGT) nach 2 Stunden  |                               |                                  |
| Plasma, venös                                  | $\geq 140$ mg/dl / <200 mg/dl | $\geq 7,8$ mmol/l / <11,1 mmol/l |
| Vollblut, kapillär (hämolysiert)               | $\geq 140$ mg/dl / <200 mg/dl | $\geq 7,8$ mmol/l / <11,1 mmol/l |
| Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus: |                               |                                  |
| Plasma, venös                                  | $\geq 200$ mg/dl              | $\geq 11,1$ mmol/l               |
| Vollblut kapillär (hämolysiert)                | $\geq 200$ mg/dl              | >11,1 mmol/l                     |

Eine orale Glukosebelastung wird auch zur Diagnostik des **Gestationsdiabetes** eingesetzt ([Kap. 11](#)).

## 2.3 Blutzucker im venösen und kapillären Blut

In der klinischen Praxis spielen die Differenzen aus venösem Plasma oder kapillärem Vollblut (~15%) keine entscheidende Rolle, zumal die Abweichung durch Messfehler ebenfalls bei 10–20% liegt. Die Werte im Serum sind höher als im Vollblut, da die intrazelluläre Glukosekonzentration geringer ist.

Bei der Bestimmung der Blutglukose sollten folgende Bedingungen in der präanalytischen Phase beachtet werden:

| Merke             |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| Kapillarblut:     | sofort hämolysieren/enteiweißen. |
| Venöses Vollblut: | Natrium-Fluorid-Röhrchen.        |
| Serum:            | sofort nach Gerinnung abseren.   |

Für die Blutzuckermessung aus diagnostischen Gründen dürfen nur qualitätskontrollierte Messverfahren eingesetzt werden.

Die zur Blutzuckerselbstkontrolle eingesetzten Testbestecke sind für Diagnostik eines Diabetes mellitus weder geeignet, noch dürfen diese Gerätschaften gemäß der gesetzlichen Vorgaben dazu eingesetzt werden. Sie dienen ausschließlich der Verlaufskontrolle des Diabetes-Patienten im Rahmen seiner BZ-Selbstmessungen.

## 2.4 Messungen der Sekretionskapazität

Die Insulin produzierenden  $\beta$ -Zellen des Inselzellapparates produzieren aus dem Vorläufermolekül Prä-Proinsulin durch eine spezifische enzymatische Proteolyse unterschiedliche Produkte, die heute spezifisch erfasst werden können.

Hierzu gehören:

- Proinsulin,
- Insulin und
- das C-Peptid.

**!** Heute werden mit modernen Testsystemen in der Regel nur noch die spezifischen Produkte erfasst, d. h. nicht mehr immunreaktives Insulin (IRI; Insulin und Proinsulin), sondern nur noch spezifisch das intakte Insulinmolekül oder das Proinsulin. Dies gilt auch für das C-Peptid. Im Zweifelsfalle sollte vom jeweiligen Labor eine Information zu den Kreuzreaktivitäten angefordert werden.

Die quantitative Bestimmung dieser Moleküle zwecks Ermittlung der Sekretionskapazität des Inselzellapparates ist jedoch sehr eingeschränkt. Es stehen nur wenige gut standardisierte Stimulationsteste mit nur zum Teil guter Reproduzierbarkeit zur Verfügung. Hierzu zählen die folgenden Tests:

- **Intravenöse Glukosebelastung (IVGTT)**, die bestimmten klinisch-experimentellen Fragestellungen vorbehalten ist (Erfassen der Sekretionskapazität beim Prä-Typ 1-Diabetes);

- **Glukagonstimulationstest** (1 mg Glukagon als i.v.-Bolus; Abnahmezeiten für die Bestimmung von C-Peptid 0 und 6 min);
- **orale Glukosebelastung (OGTT)**, ggf. über 5–6 h durchgeführt, um ein umfassendes Sekretionsprofil erfassen zu können. Dieser Test hat seine Bedeutung bei der wissenschaftlichen Betrachtung größerer Patienten-/Probandenkollektive. Als wichtigste Information kann bei einem Anstieg des Insulinspiegels über 100 mU/l von einer Hyperinsulinämie gesprochen werden, bzw. bei Fehlen der ersten Phase der Insulinsekretion auf den Glukosereiz eine für den Typ 2-Diabetes charakteristische gestörte Sekretionsdynamik erkannt werden. Gleichwohl bestimmen im Alltag alleinig die Nüchternglukose oder aber der Blutzuckerwert nach 2 h in der OGTT die Kategorisierung der Stoffwechselstörung.

**Eine Sonderstellung zur Beurteilung der Sekretionskapazität nimmt die Bestimmung des C-Peptids** ein. Während Insulin nach seiner Freisetzung in den Portalkreislauf in unterschiedlichem Maße bereits in der Leber sequestriert wird, wird das C-Peptid nicht in der Leber extrahiert und liefert damit eine bessere Information zur Sekretionsleistung der  $\beta$ -Zellen im Nüchternzustand und insbesondere nach einer Stoffwechselbelastung. Nur bei einer kompensierten Retention oder bei Niereninsuffizienz kommt es durch eine reduzierte oder fehlende C-Peptid-Ausscheidung zu falsch-hohen Werten.

Man kann am C-Peptid-Spiegel erkennen, ob noch eine Eigensekretion vorliegt. Diese Fragestellung kann in der sog. »Honeymoon-Periode« beim Typ 1-Diabetes oder beim Sekundärversagen unter oralen Antidiabetika wichtig sein (► Kap. 6 und 8).

Es gibt keine Normwerte für den C-Peptid-Anstieg nach einer Mahlzeit. Als grobe Angabe kann man sagen, dass für eine ausreichende Insulinsekretion ein Nü-C-Peptid von 1,0–2,0 ng/ml und ein postprandiales C-Peptid von 1,5–3,0 ng/ml spricht. Nach einem Standardfrühstück mit 50 g Kohlenhydraten erwartet man beim Gesunden nach 2 h einen Anstieg um 0,5–1,0 ng/ml, oder  $\geq 1,5$  ng/ml mit dem Glukagonstimulationstest (s. o.). Bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom kann man C-Peptid-Werte von über 4 bis zu 20 ng/ml messen (s. auch Abschn. ► Kap. 9).

## 2.5 HbA<sub>1c</sub>

---

Das glykierte Hämoglobin in den Erythrozyten stellt heute das wichtigste Maß für die Qualitätsbeurteilung der Blutzuckereinstellung der letzten 2 Monate dar (Erythrozytenlebensdauer 110–120 Tage).

Das HbA<sub>1c</sub> entsteht durch die nichtenzymatische Bindung von Glukose an das N-terminale Valin der  $\beta$ -Kette des Hämoglobinmoleküls. Die Anlagerung der Glukose an das Hämoglobinmolekül (Glykierung) ist irreversibel. Seit vielen Jahren steht eine Referenzmethode zur HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung zur Verfügung, und es erfolgen regelmäßig Ringversuche im Rahmen der Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Referenzmethode der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [IFCC]).

Zur HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung werden unterschiedliche Methoden eingesetzt, wobei insbesondere immunologische Testverfahren zur Anwendung kommen. Aus einer gewissen Tradition heraus werden die Ergebnisse der HbA<sub>1c</sub>-Messung in % angegeben (wir folgen in diesem Buch ebenfalls den traditionellen Angaben). Dazu werden die HbA<sub>1c</sub>-Ergebnisse auf das in dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) eingesetzte chromatographische Verfahren gemäß dem NGSP-Protokoll (National Glycohemoglobin Standardization Program) bezogen.

**Merke**

|   |                            |
|---|----------------------------|
| Normwerte für das HbA <sub>1c</sub> nach NGSP | 4–6% des Gesamt-Hämoglobin |
| Normwerte für das HbA <sub>1c</sub> nach IFCC | 28–38 mmol/mol Hämoglobin  |

Folgende Nahrungsformeln zur Umrechnung werden angegeben:

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) in mmol/mol Hb} = (\text{HbA}_{1c} \text{ [NGSP] in \%} - 2,15) / 0,0915$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) in \%} = (\text{HbA}_{1c} \text{ [IFCC] mmol/mol Hb} \times 0,0915) + 2,15$$

Der Zielwert für eine gute Blutzuckereinstellung ist ein HbA<sub>1c</sub> +1% des oberen Normwertes, in unserem Beispiel wären dies 6% + 1% = 7%. Große klinische Untersuchungen wie die DCCT (**D**iabetes **C**ontrol and **C**omplications **T**rial) für Typ 1-Diabetiker und die UKPDS (**U**nited **K**ingdom **P**rospective **D**iabetes **S**tudy) für Typ 2-Diabetiker konnten zeigen, dass ein HbA<sub>1c</sub>-Niveau um 7,1–7,3% mit einer signifikanten Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen assoziiert ist.

Fachgesellschaften kategorisieren die Einstellungsgüte in Abhängigkeit vom HbA<sub>1c</sub>-Niveau wie folgt: Ein HbA<sub>1c</sub> von 6,5% oder niedriger wird als ideale Einstellung angesehen. Bei Typ 1-Diabetespatienten nur niedriger, wenn dies nicht durch häufigere Hypoglykämien erkauft wird.

Die Beurteilung der Stoffwechsellage darf aber nicht nur durch die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung allein erfolgen, sondern bedarf immer der Beurteilung der Blutzuckerprofile.

## 2.6 Fructosamin

Diese Bestimmung erfasst verschiedene glykierte Serumproteine, v. a. das Albumin mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen. Damit sagt der Fructosaminspiegel etwas über die Qualität der Einstellung während der letzten 10–14 Tage aus.

Im Gegensatz zur HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung zeigen sich große interindividuelle Variationen, so dass ein Normwertbereich nicht gut definiert werden kann, und zusätzlich gibt es keine Informationen aus klinischen Prüfungen, welches Fructosaminniveau mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für diabetische Folgeerkrankungen assoziiert ist.

**Merke**

Der Normwert für Fructosamin ist 200–285 µmol/l.

## 2.7 Mikroalbuminurie

Die Bestimmung der Albuminausscheidung ist der wichtigste Parameter, um frühe Stadien einer diabetischen Nephropathie zu klassifizieren und ist somit ein entscheidender Screeningparameter in der Verlaufskontrolle. Bei Patienten mit einem Typ 2-Diabetes sollte das jährliche Screening mit Diagnosestellung begonnen werden, bei Typ 1-Patienten spätestens 5 Jahre nach Diagnosestellung, für Kinder ist mit Einsetzen der Pubertät (>11. LJ.) die Testung zu fordern.

Normwerte der Albuminunausscheidung:

| Merke  |                      |
|--|----------------------|
| Norm bei 24 h Urinsammlung:  | <30 mg/Tag           |
| Im Morgenurin:   | <20 mg/l             |
| Bezug auf Urin-Kreatinin   |                      |
| Frauen:  | <30 mg/g U-Kreatinin |
| Männer:  | <20 mg/g U-Kreatinin |
| Konzentrationsmessung bei Kindern<br>bezogen auf 1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche: | <20 mg/l             |

### Definition der Mikroalbuminurie

|  |                         |
|--|-------------------------|
| Bei 24 h Urinsammlung:   | 30–300 mg/Tag           |
| Im Morgenurin:   | 20–200 mg/l             |
| Bezug auf Urin-Kreatinin   |                         |
| Frauen:  | 30–300 mg/g U-Kreatinin |
| Männer:  | 20–200 mg/g U-Kreatinin |
| Konzentrationsmessung bei Kindern<br>bezogen auf 1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche: | 20–200 mg/l             |

**!** Der Test auf Mikroalbuminurie kann aus dem Spontanurin erfolgen oder aus einem 24-h-Urin (CAVE: 24-h-Urin ist häufig störanfällig, da z. B. keine vollständigen Sammelperioden eingehalten werden!). Die Bestimmung mit Schnelltesten ist möglich.

Zur Diagnosestellung einer diabetischen Nephropathie wird der Nachweis von mindestens 2 Albuminausscheidungsraten im Mikroalbuminbereich gefordert, die im Abstand von 2–4 Wochen gemessen werden (= persistierende Mikroalbuminurie).

Mit der Mikroalbuminurie droht eine Nephropathie irreversibel zu werden. Im nachfolgenden Stadium der Makroalbuminurie kann die Progression der Nephropathie nur noch verlangsamt werden. Deshalb läuten mit dem Nachweis von Mikroalbumin im Urin sozusagen die Alarmglocken, und man denkt reflexartig an eine bessere BZ-Einstellung, eine Blutdruckeinstellung u. a. unter Verwendung von ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Blocker, sowie Optimierung der Blutfette (► Kap. 19).

»Falsch-positiv« bzw. aus anderen Gründen positiv ist der Test unter folgenden Konstellationen: Harnwegsinfekte, andere Infekte, Fieber, Hypertonie, körperliche Anstrengung, Herzinsuffizienz, entgleister BZ, Nierenerkrankungen (Ischämie, Nephritiden etc.), vaginaler Ausfluss oder eine Periodenblutung innerhalb der letzten 3 Tage. Diese Ursachen einer Proteinurie sollten deshalb differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

## 2.8 Nierenfunktionsprüfung

Bei einer Nierenfunktionsstörung kommt es zur Reduktion der renalen Exkretion von Arzneimitteln sowie der jeweiligen Metaboliten. Dabei sind 2 Faktoren wichtig:

- eine verminderte glomeruläre Filtration und
- eine gestörte tubuläre Sekretion.

Entscheidend ist daher bei länger bestehendem Diabetes die Verlaufsbeobachtung der Nierenfunktion, denn zahlreiche Medikamente können bei Funktionsstörungen kumulieren; zusätzlich kann durch eine verminderte Glukoneogenese die Empfindlichkeit gegenüber jeder blutzuckersenkenden Medikation erhöht werden. Grundsätzlich sollten ab einer GFR zwischen 30–60 ml/min z. B. Sulfonylharnstoffe nur noch eingesetzt werden, wenn diese zwingend erforderlich sind. In besonderem Maße besteht eine Gefährdung durch Röntgenkontrastmittel, wenn die GRF unter 60 ml/min liegt.

Zur raschen Abschätzung der GFR in der klinischen Praxis bieten sich 2 Verfahren an:

- die vereinfachte MDRD- (Modified Diet in Renal Diseases)Formel, die auf dem Kreatininwert im Blut basiert, oder
- die Bestimmung von Cystatin C, ebenfalls durch Einsatz einer Schätzformel.

Diese Verfahren basieren auf einer einfachen Bestimmung und vermeiden die im klinischen Alltag häufig fehlerbehaftete 24-stündige Sammelperiode des Urins.

In die **gekürzte MDRD-Formel** – Anwendung bei Nierengesunden nicht empfohlen – gehen das Serum-Kreatinin, das Alter und das Geschlecht ein.

**Frauen:**  $GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times (S\text{-Kreatinin})^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times 0,742$

**Männer:**  $GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times (S\text{-Kreatinin})^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203}$

Zur Abschätzung der GFR kann alternativ zum Serum-Kreatinin auch das **Cystatin C** bestimmt werden. Die Serumkonzentration von Cystatin C, einem Cystein-Protease-Inhibitor, hängt ausschließlich von der glomerulären Filtrationsleistung der Niere ab.

**Normwerte:** Männer 0,50–0,96 mg/l

Frauen: 0,57–0,96 mg/l

Mittels einer **Schätzformel** wird der GFR errechnet:

$GFR (ml/min) = 74,835 : Cystatin C (mg/l)^{1,333}$

Die angeführten Schätzformeln können aus dem Netz heruntergeladen werden: National Kidney Disease Education Program. Information for health professionals

[http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/gfr\\_faq.htm](http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/gfr_faq.htm)

## 2.9 Hochsensitives C-reaktives Protein

CRP ist ein sensitiver, sog. unspezifischer Entzündungsparameter, der zur Beurteilung des Schweregrades und eines Therapieerfolgs bei entzündlichen Erkrankungen herangezogen werden kann.

Das hochsensitive C-reaktive Protein hat seine Bedeutung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Je höher das CRP, desto höher das Risiko für vaskuläre Ereignisse; es besteht offenbar eine lineare Beziehung zwischen dem CRP-Spiegel und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Ein erhöhtes hsCRP (> 3 mg/l) zeigt dabei verlässlich eine bestehende niedrig-aktive, chronisch verlaufende Entzündungsreaktion an, die z.B. durch die einen erhöhten Blutzucker und/oder Dyslipidämie unterhalten wird. Patienten mit Persistenz eines erhöhten hsCRP sollten insbesondere konsequent nach Zielkriterien therapiert werden.

**Normwerte:** Frauen /Männer hsCRP-Spiegel unter 1mg/l bedeuten kleines, zwischen 1 und 3 mg/l mittleres, über 3mg/l erhöhtes vasculäres Risiko

## 2.10 NT-proBNP

---

Natriuretische Peptide und deren N-terminale Prohormone sind spezifische Marker sowohl einer systolischen wie auch diastolischen kardialen Funktionsstörung, die besonders häufig bei Diabetespatienten nachweisbar ist. Der Parameter ist hilfreich in der Notfalldiagnostik zum Ausschluss der Herzinsuffizienz, bei einem NT-proBNP-Wert unterhalb des Cut-off von 125 pg/ml kann eine linksventrikuläre Dysfunktion trotz vorliegender Verdachtssymptomatik (wie z. B. einer Dyspnoe) ausgeschlossen werden. Der NT-proBNP-Spiegel steigt mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz und ist ein guter Parameter im Therapiemonitoring. Zusätzlich besitzt der Parameter additive prognostische Information für eine erhöhte Mortalität, die unabhängig ist von bekannten Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, familiärer KHK-Belastung, KHK-Schweregrad, Hypertonie, Diabetes, Rauchen oder auch Lipidspiegel.

**Normwerte:** Frauen /Männer **NT-proBNP** unter 125 pg/ml zum Ausschluss einer manifesten Herzinsuffizienz

## 2.11 Weitere Diagnosemethoden

---

**Urinstix auf Ketonkörper.** Er sollte ab einem BZ von 240 mg/dl [13 mmol/l] und bei Verdacht auf eine ketoazidotische Entgleisung durchgeführt werden. Symptome sind u. a. Müdigkeit, Infekt, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen. Bei Patienten mit Insulinpumpen kann eine Ketoazidose innerhalb von 2–4 h nach Abknicken der Leitung oder Nadeldislokation beginnen. Das kleine subkutane Depot ist rasch »verbraucht«. Es wird eine Ketogenese initiiert, der BZ ist wegen der kurzen Zeit ggf. nur leicht erhöht, möglich ab 200 mg/dl [11,1 mmol/l]. Misst man vor einer körperlichen Belastung (z. B. Sport) einen überhöhten BZ (>240 mg/dl [13,0 mmol/l]), so schließt man eine Ketose aus. Ist der Urin auf Ketonkörper positiv, so stellt man die körperliche Belastung zurück, bis das Insulin wirkt und der Stoffwechsel sich wieder normalisiert hat.

Weitere Informationen zur Diagnostik siehe auch unter:

Ketonkörper, Blutgasanalyse, Laktat und Elektrolyte: ► Kap. 12 (Ketoazidose) und 13.

Laktat: ► Kap. 15 (Laktatazidose).

Blutfette: ► Kap. 19 (Fettstoffwechselstörungen).

Autoimmunantikörper und HLA-Bestimmung zur Diagnostik des D. m. Typ 1: ► Kap 4.

# Klassifikation, Inzidenz und Prävalenz verschiedener Diabetesformen

Der Diabetes mellitus ist die häufigste chronische Stoffwechselstörung des Kindes- und Jugendalters. Insgesamt leiden in Deutschland etwa 7–8% der Bevölkerung an einem Diabetes mellitus. In allen westlichen Industrienationen nimmt die Zahl der Erkrankten in allen Altersgruppen stetig zu. Die Inzidenz der Erkrankung ist für alle Altersgruppen bei etwa 360/100.000 pro Jahr anzunehmen. In der Gruppe der über 60-Jährigen muss von einer Inzidenz von etwa 1200/100.000 pro Jahr ausgegangen werden.

Die Klassifikation des Diabetes mellitus folgt heute einer Einteilung nach einem pathophysiologischen Konzept (s. Übersicht). Begriffe wie »jugendlicher Diabetes«, »Alterszucker«, »insulinabhängiger und nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus« spielen keine Rolle mehr, sind widersprüchlich und unpräzise.

Die wichtigsten Hauptgruppen sind:

- **Typ 1-Diabetes mellitus:** Autoimmunerkrankung, die zu einer Zerstörung der Insulin produzierenden Zellen mit absoluter Insulinbedürftigkeit führt; Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten.
- **Typ 2-Diabetes mellitus:** Erkrankung mit Insulinresistenz (z. B. der Leber, Muskelgewebe und Fettgewebe) verbunden mit einem Sekretionsdefizit der  $\beta$ -Zellen, wobei einzelne Patienten in unterschiedlichem Maße diese beiden Veränderungen aufweisen können.
- **Andere spezifische Diabetestypen:** genetische Defekte der  $\beta$ -Zellfunktion (hierunter wird z. B. jetzt auch der **MODY-Diabetes mit seinen Unterformen [MODY 1, 2,...]** eingeordnet), genetische Defekte der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, medikamenten- und toxininduzierter Diabetes, Diabetes als Folge von Infektionserkrankungen, ungewöhnliche immunmedierte Diabetesformen sowie andere genetische Erkrankungen, die mit erhöhter Diabeteswahrscheinlichkeit einhergehen.
- **Gestationsdiabetes:** erstmalig in der Schwangerschaft aufgetretene und diagnostizierte Störung des Glukosestoffwechsels. Die Definition gilt unabhängig davon, ob der Diabetes auch nach der Schwangerschaft bestehen bleibt. Er schließt allerdings auch die Möglichkeit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Zuckerstoffwechselstörung (Glukoseintoleranz) oder eines bisher unentdeckt gebliebenen Diabetes nicht aus.



**Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA, WHO und DDG.****(Aus Böhm 2001, S. 5)**

- I Diabetes mellitus Typ 1 ( $\beta$ -Zellstörung mit in der Regel absolutem Insulinmangel)
  - A Immunmediert
  - B Idieopathisch
- II Diabetes mellitus Typ 2 (Spektrum zwischen dominant Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis dominant Insulinsekretionsdefizit mit Insulinresistenz)
- III Andere Diabetestypen
  - A Genetische Defekte der  $\beta$ -Zellfunktion
    1. Chromosom 12, Hepatozyten  
Nuklearfaktor-1 $\alpha$  (früher MODY 3)
    2. Chromosom 7, Glukokinase (früher MODY 2)
    3. Chromosom 20, Hepatozyten  
Nuklearfaktor-4 $\alpha$   
(früher MODY 1)
    4. Mitochondriale DNA (MIDD, maternally inherited diabetes and deafness)
    5. Andere Formen
  - B. Genetische Defekte der Insulinwirkung
    1. Typ-A-Insulinresistenz
    2. Leprechaunismus
    3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
    4. Lipatrophischer Diabetes
    5. Andere Formen
  - C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas
    1. Pankreatitis
    2. Trauma/Pankreatektomie
    3. Pankreasneoplasma
    4. Zystische Fibrose
    5. Hämochromatose
    6. Fibrokalzifizierende Pankreaserkrankungen
    7. Andere Pankreaserkrankungen
  - D. Endokrinopathien
    1. Akromegalie
    2. Cushing-Syndrom/endogener Hyperthyreose
    3. Glukagonom
    4. Phäochromozytom
    5. Hyperthyreose
    6. Somatostatinom
    7. Aldosteronom
    8. Andere Endokrinopathien



- E. Medikamenten- und toxininduzierter Diabetes
    1. Vacor (Rattengift)
    2. Pentamidin
    3. Nikotinsäure
    4. Glukokortikoide
    5. Schilddrüsenhormone
    6. Diazoxid
    7.  $\beta$ -adrenerge Agonisten
    8. Thiazide
    9. Phenytoin (Dilantin)
    10.  $\alpha$ -Interferon
    11. Andere Substanzen
  - F. Infektionen
    1. Rötelnembryopathie
    2. Zytomegalievirus-Infektion
    3. Andere Infektionen
  - G. Ungewöhnliche immunmedierte Diabetesformen
    1. »Stiff-man-Syndrom«
    2. Anti-Insulinrezeptor-Antikörper
    3. Andere
  - H. Andere genetische Erkrankungen und Syndrome mit Assoziationen zum Diabetes
    1. Down-Syndrom (Trisomie 21)
    2. Klinefelter-Syndrom
    3. Turner-Syndrom
    4. Wolfram-Syndrom
    5. Friedreich-Ataxie
    6. Chorea Huntington
    7. Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom
    8. Myotone Dystrophie
    9. Porphyrien
    10. Prader-Labhart-Willi-Fanconi-Syndrom
    11. Andere
- IV. Gestationsdiabetes (GDM)