

P. Hien

B. Böhm

Diabetes-Handbuch

4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

P. Hien
B. Böhm

Diabetes- Handbuch

Eine Anleitung für Praxis und Klinik

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

Dr. med. Peter Hien

Medizinische Klinik , Kreiskrankenhaus Freiberg, Donatsring 20, 09599 Freiberg

Professor Dr. med. Bernhard Böhm

Sektion Endokrinologie, Universität Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89070 Ulm/Donau

ISBN-10 3-540-24032-2 Springer Medizin Verlag Heidelberg

ISBN-13 978-3-540-24032-7 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.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 Verlag.

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005

Warenchutzvermerk: 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: Gisela Zech, Heidelberg

Design: deblik, Berlin

Titelbild: deblik, Berlin

SPIN 10989821

Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Druck: Mercedes-Druck, Berlin

Geleitwort zur 4. Auflage

Je länger man in einem Fachgebiet wissenschaftlich und klinisch tätig ist, um so häufiger kommen in der Regel Aufforderungen, Geleitworte oder Vorworte zu Fachbüchern zu schreiben. Im vorliegenden Falle bin ich der Aufforderung aus verschiedenen Gründen besonders gern nachgekommen: Einmal habe ich mit der Abfassung meiner Geleitworte das Diabeteshandbuch von Hien und Böhm von der ersten Auflage an über Jahre verfolgt und beurteilen können. Und zum zweiten handelt es sich hier um ein Buch, das von der ersten Auflage an den »Nerv« der Diabetologen und Diabetiker getroffen hat: Es ist, wie ich es in meinem letzten Geleitwort geschrieben habe, ein »ausgezeichnetes Exzerpt der wichtigsten Probleme der Diabetologie, geschrieben von einem Praktiker für praktizierende Ärzte. Hinzufügen konnte ich schon beim letzten Mal, dass die Neuauflage nun noch besser geworden ist: »Dies liegt einmal daran, dass der Stoff noch – gemäß den medizinischen Fortschritten – deutlich erweitert wurde, und dass zu Peter Hien, Arzt aus Augsburg, Bernhard O. Böhm von der Universität Ulm als Autor des Buches hinzugestoßen ist«.

Dieses Faktum der gemeinsamen Abhandlung des diabetologischen Stoffes durch einen Praktiker und einen wissenschaftlich tätigen Kliniker sehe ich nach wie vor als Grundlage für das Gelingen dieses hervorragenden Buches an. Die Autoren haben sich bei der 4. Auflage darüber hinaus bemüht, das Werk zu aktualisieren, insbesondere was die Thematik der Diabetesprävention und andere Aspekte (z.B. eine ausführliche Würdigung der Dyslipoproteinämie und anderer Aspekte) angeht. Selbstverständlich haben die Autoren Bewährtes beibehalten, haben die wirklich wichtigen Fakten berücksichtigt und das Ganze kompetent und damit lesbar und allgemein verständlich dargestellt.

Wiederum kann ich nur den Wunsch äußern, dass dieses ganz hervorragende Buch eine weite Verbreitung finden möge. Zu den potentiellen Lesern zählen Ärztinnen und Ärzte, Studentinnen und Studenten, aber auch dieser oder jener fortgebildete Laie, der durch die überall verbreitete und in dem Buch gewürdigte Diabetesschulung vieles über die diabetologischen Probleme gelernt hat – und noch dazu lernt. Möge die 4. Auflage des Buches die gleiche Resonanz finden, wie die vorangegangenen Auflagen. Bei dem Tempo des Fortschritts in der Diabetologie sind wir fast schon jetzt auf die 5. Auflage gespannt...!

Hellmut Mehnert

Vorwort zur 4. Auflage

Der Diabetes mellitus ist die Volkskrankheit Nummer 1. Ungebrochen ist die weltweite Zunahme der Erkrankungszahlen und damit die wachsende Herausforderung einer kompetenten Betreuung. Die Anforderungen an die klinische Diabetologie erstrecken sich inzwischen auf viele Gebiete: Gefordert wird eine frühzeitige Erkennung der Hyperglykämie, sogar deren Prävention und dabei auch eine leitliniengerechte, zielorientierte Therapie sowie Patientenführung.

Ohne jeden Zweifel bleibt das zentrale Anliegen der Diabetologie der Glukosestoffwechsel. Stärker im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen steht die Progressionsminderung diabetesbedingter Folgeerkrankungen sowie das Glukosemanagement in Akutsituationen mittels multimodaler Therapiekonzepte. Eine moderne und gleichermaßen klinisch erfolgreiche Diabetesbehandlung muss sich heute als ein Querschnittsfach verstehen. Nur ein Fächerkanon bestehend aus Endokrinologie, Stoffwechsel und Diabetologie in kollegialer Zusammenarbeit mit Kardiologie, Nephrologie und Ophthalmologie sowie weiteren Fachrichtungen vermag die ungeheuren klinischen Anforderungen zum Nutzen der Betroffenen zu schultern.

Eingedenk dieser Herausforderungen wurde das *Diabetes-Handbuch* wiederum auf dem Boden der neueren wissenschaftlichen Literatur und der Empfehlungen nationaler wie auch internationaler Fachgesellschaften überarbeitet und ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde ein kompaktes und gleichermaßen handliches Werk zusammengestellt, als *Diabetes-Handbuch für den diabetologisch interessierten Kollegen aller medizinischer Fachrichtungen*.

Peter Hien
Bernhard Böhm

Inhaltsverzeichnis

1	Symptome und Krankheitsbilder des Diabetes mellitus	1	12	Diabetische Ketoazidose	55
2	Labordiagnostik	3	12.1	Grundlagen	55
2.1	Blutzucker	3	12.2	Diagnostik	60
2.2	Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)	4	12.3	Therapie	63
2.3	Blutzucker im venösen und kapillären Blut	6	12.4	Komplikationen im Therapieverlauf	71
2.4	Messungen der Sekretionskapazität	7	13	Hyperosmolares Koma	73
2.5	HbA _{1c}	8	14	Hypoglykämie	75
2.6	Fructosamin	9	14.1	Grundlagen	75
2.7	Mikroalbuminurie	9	14.2	Ursachen	77
2.8	Weitere Diagnosemethoden	10	14.3	Symptomatik	78
3	Klassifikation, Inzidenz und Prävalenz verschiedener Diabetesformen	11	14.4	Risiko und Prävention	79
4	Pathogenese des Typ 1-Diabetes mellitus	15	14.5	Therapie	81
5	Pathogenese und Entwicklung des Typ 2-Diabetes mellitus	21	14.6	Weitere Ursachen für eine Hypoglykämie	82
6	Pathophysiologie und Klinik des Typ 1-Diabetes mellitus	25	15	Laktatazidose	85
7	Prävention des Typ 1-Diabetes mellitus	29	16	Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus	89
8	Pathophysiologie und Klinik des Typ 2-Diabetes mellitus	31	16.1	Makroangiopathie	91
9	Metabolisches Syndrom	37	16.1.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit ...	92
10	Prävention des Typ 2-Diabetes mellitus	41	16.1.2	Koronare Herzkrankheit	95
11	Gestationsdiabetes, Diabetes und Schwangerschaft	45	16.1.3	Ischämischer zerebraler Insult	95
11.1	Grundlagen	45	16.2	Mikroangiopathie	96
11.2	Folgen für Mutter und Kind	46	16.2.1	Diabetische Retinopathie und Makulopathie	96
11.3	Diagnostik des Gestationsdiabetes	49	16.2.2	Nephropathie	99
11.4	Therapie	51	16.3	Diabetische Neuropathie	107
11.4.1	Antihypertensive Therapie	52	16.3.1	Periphere Neuropathie	108
			16.3.2	Autonome Neuropathie	111
			16.3.3	Erektile Dysfunktion	115
			17	Diabetisches Fußsyndrom	117
			17.1	Grundlagen	117
			17.2	Prophylaxe	120
			17.3	Therapie	121
			18	Hypertonie, Herzerkrankungen und weitere Folgeerkrankungen	125
			18.1	Hypertonie	125
			18.2	Herzerkrankungen	128
			18.3	Weitere Folgeerkrankungen	129

19	Fettstoffwechselstörungen	131	21.4	Sulfonylharnstoffe der 3. Generation und prandiale insulinotrope Glukose-regulatoren	198
20	Insulintherapie	135	21.4.1	Sulfonylharnstoffe der 3. Generation	198
20.1	Eigenschaften verschiedener Insulinpräparate	135	21.4.2	Prandiale Glukoseregulatoren (Glinide)...	198
20.2	Physiologie der Insulinwirkung	138	21.5	Insulinsensitizer – Thiazolidindione (Glitazone)	199
20.2.1	Insulinwirkung bei s.c.-Injektion.	140	21.6	Insulin beim Versagen oraler Antidiabetika	200
20.3	Konventionelle Insulintherapie.	142	21.6.1	Primärversagen	201
20.4	Intensivierte Insulintherapie	145	21.6.2	Unechtes Sekundärversagen	201
20.5	Bestimmung der Insulindosis	148	21.6.3	Echtes Sekundärversagen	204
20.5.1	Insulindosierung und Blutzuckerspiegel	151	21.6.4	Insulinmonotherapie	207
20.5.2	Insulindosierung und Kohlenhydrataufnahme	154	21.6.5	Differenzialtherapie des Typ 2-Diabetes auf der Basis von Laborbefunden	208
20.5.3	Insulindosierung und körperliche Aktivität, Sport	156	22	Perioperative und periinterventionelle Diabetestherapie	209
20.5.4	Insulindosierung und Tageszeit	162	22.1	Einfluss des Operationszeitpunktes	209
20.5.5	Basalinsulindosierung und intensivierte Insulintherapie	164	22.2	Anästhesieverfahren und Tageszeit	210
20.5.6	Insulindosierung und Autoregulation	166	22.3	Operation und Postaggressionsstoffwechsel	210
20.5.7	Beispiel für die intensivierte Insulintherapie: Einstellung eines Typ 1-Diabetikers	167	22.4	Begleiterkrankungen und diabetische Folgeerkrankungen	211
20.6	Blutzuckerkontrolle	168	22.5	Therapie	212
20.7	Insulinresistenz	170	23	Alkohol und Diabetes	217
20.7.1	Metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus Typ 2	170	24	Grundzüge der Diabeteskost	219
20.7.2	Insulinantikörper	171	24.1	Indikationen zur iso- oder hypokalorischen Diabeteskost	220
20.7.3	Sekundäre Insulinresistenz	171	24.2	Körpergewicht	222
20.8	Insulinnebenwirkungen	173	24.3	Energie-, Kohlenhydrat-, Protein- und Fettbedarf	223
20.9	Index von Insulinpräparaten	174	24.4	Berechnungseinheiten	226
20.10	Insulininjektionen	176	24.5	Kohlenhydrataustauschtabelle	230
20.10.1	Insulininjektionen mit der Spritze	177	25	Diabetes und Straßenverkehr	231
20.10.2	Insulininjektionen mit dem Pen	178	26	Besonderheiten in der Gesundheitsvorsorge	235
20.10.3	Insulininjektionen mit der Insulinpumpe (CSII)	179	27	Zusammenfassung	237
20.11	Insulinaufbewahrung und Haltbarkeit ...	181	27.1	Diagnose des Diabetes	237
20.12	Häufige Fehler bei der Insulintherapie ...	182	27.2	Klassifikation des Diabetes	238
21	Pharmakotherapie des Typ 2-Diabetes mellitus	185	27.3	Therapie	239
21.1	Glukoseresorptionsverzögerer	189			
21.1.1	α-Glukosidase-Hemmer	189			
21.1.2	Guar	189			
21.2	Metformin	190			
21.3	Sulfonylharnstoffe (SH)	192			

27.3.1	Therapie des Typ 1-Diabetes	239
27.3.2	Therapie des Typ 2-Diabetes	240
27.4	Folgeerkrankungen	241
27.5	Diabeteskost und Bewegung	241

Literatur 243

Leitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft ..	246
---	-----

Anhang 247

Wichtige Organisationen	249
Auswahl von Internetadressen	251
Stichwortverzeichnis	255

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association	CSI	kontinuierliche subkutane Insulininfusion; Insulinpumpentherapie
ADN	autonome diabetische Neuropathie	CRP	C-reaktives Protein
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	CT	konventionelle Insulintherapie
Ak	Antikörper	CTS	Karpaltunnelsyndrom
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; die in der Studie eingesetzten α -Blocker konnten nicht wie erwartet kardiovaskuläre Risiken vermindern	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
APS	autoimmunes polyglanduläres Syndrom; liegt immer dann vor, wenn neben einem Typ 1-Diabetes weitere organspezifische Autoimmunerkrankungen bestehen	DD	Differenzialdiagnose
ARSD	»adult respiratory distress syndrome«	DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
ASCOT-LL	Anglo-Scandinavian Cardia Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm	DFS	diabetisches Fußsyndrom
ASD	alternative Einstichstellen	DIC	»disseminated intravascular coagulation«
ASS	Azetylsalizylsäure	DIGAMI	Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction; klinische Studie, die den Überlebensvorteil einer Glukose-Insulin-Infusion beim akuten Myokardinfarkt nachwies
ASR	Achillessehnenreflex	D.m.	Diabetes mellitus
ATP	Adenosintriphosphat	dpt	Dioprien
AUC	»area under the curve«	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
AVK	arterielle Verschlusskrankheit	DR	diabetische Retinopathie
BE	Berechnungseinheit für den Kohlenhydratgehalt von Nahrungsmitteln, 1 BE entspricht 10–12 g Kohlenhydrate (früher auch »Broteinheit« genannt)	DSA	digitale Subtraktionsangiographie
BGA	Blutgasanalyse	ED	erektile Dysfunktion
BMI	Bodymass-Index; Index für die Gewichtsverteilung	EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study; Nachfolgebeobachtung der DCCT
BZ	Blutzucker	EMG	Elektromyogramm, zeichnet Aktionsströme der Muskeln auf
CARE	Cholesterol and Recurrent Event Trial	ENDIT	European Nicotinamide Intervention Trial, Interventionsstudie mit Nikotinamid in der prä-Typ 1 diabetischen Phase
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, dokumentiert eine signifikante Risikoreduktion bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und einem weiteren kardiovaskulären Risikomerkmale durch Atorvastatin	GAD	Glutamat-Decarboxylase, Inselzellantigen-typischer Autoantikörper beim Typ 1-Diabetes und beim spätmanifestierten Typ 1-Diabetes (sog. LADA-Diabetes)
CK	Kreatinkinase	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung		
CPK	Kreatinphosphokinase		

GI	glykämischer Index; Wirkung eines bestimmten Nahrungsmittels auf den Blutzuckeranstieg	IGT	gestörte Glukosetoleranz
GIK-Regime	perioperative Glukose-Insulin-Kalium-Infusion	INTER-HEART	International case-control study to assess importance of risk factors for coronary heart disease worldwide; weltweite Studie, die allgemeingültige Risikoprofile für einen akuten Myokardinfarkt angibt
GIP	»gastric inhibitory peptide«	IRI	immunreaktives Insulin
GDM	Gestationsdiabetes; erstmalig in der Schwangerschaft auftretende Glukoseerhöhung	i.v.	intravenös
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1	IVGTT	intravenöser Glukose-Toleranztest
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase	JDF-U	Juvenile Diabetes Foundation Unit
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	KHK	koronare Herzkrankheit
h	Stunde	KG	Körpergewicht
HbA _{1c}	N-terminal glykiertes Hämoglobin	KM	Kontrastmittel
HCG	humanes Choriongonadotropin	KOF	Körperoberfläche
HDL-C	High-density-lipoprotein-Cholesterin; Lipoproteine hoher Dichte	LADA	»latent autoimmune diabetes of the adult«; spätmanifestierende Diabetes mellitus Typ 1
HF	Herzfrequenz	LCAT	Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase
HLA	»human leucocyte antigen«; Histokompatibilitätsantigen	LDH	Laktatdehydrogenase
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial; große klinische Studie, die den positiven Effekt des ACE-Inhibitors Ramipril zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigen konnte	LDL-C	Low-density-lipoprotein-Cholesterin; Lipoproteine niedriger Dichte
HOT	Hypertension Optimal Treatment Trial; große klinische Prüfung an Nichtdiabetikern und Diabetikern, mit Nachweis einer Risikoreduktion durch diverse Antihypertensiva sowie durch Gabe von Aspirin	LJ	Lebensjahr
hPL	plazentares Laktogen	LZ-EKG	Langzeit-EKG
HPS	Heart Protection Study, dokumentiert klinische Effekte von Simvastatin zur Risikoreduktion bei Patienten mit/ohne Diabetes mellitus	LZ-RR	Langzeitblutdruckmessung
IAA	Insulin-Antikörper	min	Minute
IA-2	Inselzellantigen-Tyrosinphosphatase	MODY	»maturity onset diabetes in the young«; genetisch bedingte Diabetesform mit autosomal-dominantem Erbgang
ICA	Inselzellantikörper; im Immunfluoreszenztest nachweisbare Autoantikörper gegen Inselzellgewebe	MSY	metabolisches Syndrom
ICA 69	Inselzellantigen 69	NASH	nichtalkoholinduzierte Fettleber
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie; Standardtherapie eines Diabetes mellitus Typ 1	NCEP	National Cholesterol Education Program
IE	Internationale Einheiten, Maßeinheit für Insulinmenge (auch als E oder U abgekürzt)	NI	Normalinsulin
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry	NLG	Nervenleitungsgeschwindigkeit
IFG	»impaired fasting glukose«; gestörte Nüchternglukose	NNR-AK	Nebennierenrinden-Antikörper
		NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
		NP	Nephropathie
		NPH	neutrales Protamin Hagedorn; basisches Protein, geeignet, um Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline) herzustellen
		NPDR	nichtproliferative diabetische Retinopathie
		NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika; können u. a. die Nierenfunktion reduzieren
		Nü-BZ	Nüchtern-Blutzucker
		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
		Op	Operation

OR	Odds-Ratio, Vergleichsmaß für Risiken etc.	TPO	schilddrüsenpezifische Peroxidase; wichtiges Autoantigen der Schilddrüse bei Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit	tTG	gewebespezifische Transglutaminase; Autoantigen bei glutensensitiver Enteropathie (Zöliakie, Sprue)
PCA	Parietalzellantikörper	UKG	Echokardiographie
PDN	periphere diabetische Neuropathie	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 mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes
PDR	proliferative diabetische Retinopathie	VLDL	»very low density lipoprotein«; Lipoprotein von sehr geringer Dichte
p.o.	per os (Einnahme über den Mund)	WHO	Weltgesundheitsorganisation
POC-S	polyzystisches Ovarsyndrom	WHR	Taille/Hüft-Quotient
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierendes Protein, nukleärer Rezeptor für die Thiazolidindione	ZM	Zwischenmahlzeit
PRL	Prolaktin	ZVK	zentralvenöser Katheter
PSR	Patellarsehnenreflex		
PTA	perkutane transluminale Angiographie		
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie		
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 ₁ -Blocker Losartan) nachgewiesen hat		
RKM	Röntgenkontrastmittel		
RPF	renaler Plasmafluss		
RR	Blutdruck		
s	Sekunde		
s.c.	subkutan		
SD	Schilddrüse		
SEA	Spritz-Ess-Abstand		
SH	Sulfonylharnstoffe; vom Sulfonamid abgeleitete Pharmaka, die über einen spezifischen Rezeptor an β -Zellen die glukoseabhängige Insulinsekretion stimulieren		
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie		
SpM	Spätmahlzeit		
SSW	Schwangerschaftswoche		
STH	Wachstumshormon; klassischer Vertreter eines kontrainsulinären Prinzips		
Stix	Teststreifen		
4S-Studie	Scandinavian Simvastatin Survival Study; 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		

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, Gewichtsabnahme, 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 entgleisten Blutzuckers beim Typ 1- und beim Typ 2-Diabetespatienten. Der Typ 2-Diabetiker ist im Gegensatz zum Typ 1-Diabetiker weitaus häufiger bei Diagnosestellung asymptomatisch. 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. Beispielsweise kann eine aggressive Verhaltensweise zu Mobbing und zum Arbeitsplatzverlust führen. 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. Eine solche Stoffwechselentgleisung ist das **ketoazidotische Coma diabeticum**, das bei Kindern in ca. 5% der Fälle als Erstmanifestation, und bei Erwachsenen bei weniger als 1% der Erstmanifestationen des D. m. Typ 1 zu beobachten ist. Schwächezustände mit ketoazidotischen Entgleisungen sind häufiger, etwa bei 20% der Typ 1-Diabetiker, das Erstsymptom.

Merke		
	Die diabetischen Komata sind:	
	— das hypoglykämische Koma	bei D. m. Typ 1 und 2,
	— das ketoazidotische Koma	bei D. m. Typ 1, bei lange bestehendem Typ 2
	— das hyperosmolare Koma	bei D. m. Typ 2.

Ebenso wie die genannten unspezifischen Erstsymptome oder eine der diabetesbedingten Bewusstseinsstörungen können auch 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) und/oder die Mikroangiopathie (BZ anhaltend >126 mg/dl) 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 (s. Kap. 8 und 9), der leider fast regelhaft viele Jahre zu spät entdeckt und behandelt wird. 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 standardisierter Blutglukosemessungen unter ambulanten und auch stationären Bedingungen stets angezeigt.

Der wichtigste Parameter zur Diagnose des D. m. ist der Blutzucker (BZ) und hierbei zunächst der Nüchternblutzucker (Nü-BZ).

! Die Zuckerbestimmung im Urin kann ggf. zu Screeningzwecken mit herangezogen werden (CAVE: erhöhte Nierenschwelle bei chronischer Hyperglykämie, erniedrigte Schwelle in der Gestationsphase; falsch-positiver Befund bei renaler Glukosurie [Diabetes renalis]).

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 ≥ 27 kg/m²,
- erstgradig Verwandter mit Diabetes mellitus,
- Geburt eines Kindes mit Makrosomie (>4,5 kg),
- Gestationsdiabetes,
- arterielle Hypertonie,
- KHK,
- Dyslipidämie mit HDL-Erniedrigung und/oder Triglyzeriden ≥ 250 mg/dl,
- bei zurückliegenden Untersuchungen gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchternglukose (z. B. während eines Infektes, eines Myokardinfarktes, einer Intervention mit BZ-Erhöhung im Postaggressionsstoffwechsel).

■ **Tabelle 2.1.** Normwerte und pathologische Blutzuckerwerte (bezogen auf venöses Plasma oder kapilläres Vollblut. (Aus Böhm 2001, S. 7)

	BZ [mg/dl]
Normale Nüchtern glukose	<110
Gestörte Nüchtern glukose («impaired fasting glucose», IFG)	110–125
Diabetes mellitus:	≥126
<i>In der Gestationsphase gelten besondere Kriterien</i>	
Normale Nüchtern glukose	<90
Gestörte Nüchtern glukose (sog. präpathologischer Nü-BZ)	91–99
Pathologischer Nü-BZ	>100

Labordiagnostik

Zur Labordiagnostik gilt folgende Vorgehensweise als sinnvoll:

- Zur Diagnostik dürfen nur qualitätskontrollierte Verfahren zur Glukosebestimmung eingesetzt werden.
- 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 die Werte mitunter nur in mmol/l an:

Merke
100 mg/dl BZ = 5,6 mmol/l BZ
17,9 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 OGTT nach WHO 1999

- Procedere:
- 12 h vorher nüchtern;
 - Tage zuvor normal und kohlenhydratreich essen; (~150 g Kohlenhydrate/Tag);
 - Thiaziddiuretika, Kontrazeptiva und Glukokortikoide 3 Tage vorher absetzen;
 - Nü-BZ bestimmen;
- dann:
- morgens 75 g Glukose in 400 ml Flüssigkeit in 5 min trinken;
 - Bestimmung des BZ nach 2 h;
 - normale Bewegung (keine Arbeit, keine Bettruhe) im Messzeitraum.

Es gelten die in **■** Tabelle 2.2 genannten Werte zur Beurteilung des OGTT.

Die Werte zur Beurteilung der oralen Glukosebelastung bei Kindern sind in **■** Tabelle 2.3 dargestellt.

Die Glukosetoleranz kann sich bei deutlich gesteigerter Insulinresistenz verschlechtern (s. Kap. 22). Sogar beim Nichtdiabetiker können in dieser Phase eine pathologische Glukosetoleranz oder erhöhte, zum Teil sogar therapiebedürftige BZ-Werte auftreten. Man spricht von sekundären Hyperglykämien oder, bei längerem Bestehen, vom sekundären Diabetes.

Eine Durchführung einer oralen Glukosebelastung ist formal nicht indiziert bei Veränderungen der Glukosetoleranz durch:

- entzündliche und konsumierende Erkrankungen;
- Z. n. Magenoperationen mit Veränderung der normalen Passage, z. B. B-I-, B-II-Op, Gastrektomie und Y-Roux-Anastomosen;
- peptische Ulzera;
- Morbus Crohn;
- akutes Abdomen;
- frischer Herzinfarkt;
- frischer apoplektischer Insult;
- Hirnödem;
- Kalium- und Magnesiummangel (für die Insulinwirkung erforderliche Elektrolyte);
- Leberfunktionsstörungen;
- Endokrinopathien wie Akromegalie, Phäochromozytom, Morbus Cushing und Hyperthyreose;
- unter Medikation mit Azetazolamid, Phenytoin, β -Blocker (Vasokonstriktion), Diuretika (Exsikkose) und Steroiden (z. B. Glukokortikoide, Ovulationshemmer).

■ Tabelle 2.2. Blutzuckerwerte zur Beurteilung des OGTT

Nüchternglukose (Vollblut: kapillär/venös)		BZ [mg/dl]
Normal		<110
Gestörte Nüchternglukose («impaired fasting glucose»; IFG)		110– <126
Diabetes mellitus		≥126
Glukose nach 2 h	Vollblut kapillär BZ [mg/dl]	Vollblut venös BZ [mg/dl]
Normal	<140	<120
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	140–199	120– <179
Diabetes mellitus	≥200	≥180

■ Tabelle 2.3. Orale Glukosebelastung bei Kindern mit 1,75 g Glukose/kg KG in Wasser gelöst (maximal 75 g)

Nü-BZ	[mg/dl]	Nach 1 h [mg/dl]	Nach 2 h [mg/dl]
Normal	<100	<180	<140
Diabetes mellitus	>126	>180	>140

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.

Der OGTT kann falsch-positiv sein, falls Bettruhe oder eine längere Fastenperiode im Rahmen der Glukosebelastung eingehalten wird.

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 Glukosetoleranz normalisiert sich wieder. Häufig findet sich keine Ursache, und die gestörte Glukosetoleranz kann sowohl persistieren als auch spontan wieder verschwinden. Neure Untersuchungen zeigen jedoch, dass eine Blutzuckererhöhung im Rahmen von Stress (z. B. Myokardinfarkt), Traumata und Postaggressionsstoffwechsel erhebliche prognostische Bedeutung bezüglich eines anhaltend gestörten Glukosestoffwechsels aufweist, so dass eine OGTT auch unter stationären Bedingungen nach den oben angeführten Ereignissen eine sinnvolle diagnostische Maßnahme darstellt.

2.3 Blutzucker im venösen und kapillären Blut

Unter Nüchternbedingungen fällt die arteriovenöse Differenz weg. Sollte aus irgendwelchen Gründen für die BZ-Bestimmung kein kapilläres Vollblut verwendet worden sein, so gelten folgende Korrekturen:

Merke	
NÜ-BZ:	Venöses Vollblut entspricht kapillärem Vollblut.
Postprandial oder nach OGTT:	Venöses Vollblut liegt ca. 20–40 mg/dl unter dem kapillären Vollblut.
Vollblut versus Plasma:	Im Plasma liegen die Werte um ca. 15 mg/dl höher als im Vollblut.

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. Während nüchtern die Werte kapillär und venös gleich sind, liegen sie postprandial im venösen Schenkel, bedingt durch die Ausschöpfung, niedriger.

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 Blutzucker selbstkontrolle 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 β -Zellen des Inselzellapparates produzieren aus dem Vorläufermolekül Prä-Proinsulin durch eine spezifische enzymatische Proteolyse unterschiedliche Produkte, die heute mit Testbestecken alle 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 Stimulations-
teste 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 ist nur eingeschränkt als gut reproduzierbar bei der Beurteilung von Individuen anzusehen, hat aber weiterhin 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 Nüchtern-glukose 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 β -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« 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_{1c}

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_{1c} entsteht durch die nichtenzymatische Bindung von Glukose an das N-terminale Valin der β -Kette des Hämoglobinmoleküls. Die Anlagerung der Glukose an das Hämoglobinmolekül (Glykierung) ist irreversibel. Die Normwerte schwanken zum Teil von Labor zu Labor, inzwischen werden jedoch Ringversuche für die jeweiligen Laborteste angeboten, so dass neben der Angabe der HbA_{1c}-Konzentration eines Patienten immer die Angabe des jeweiligen Normbereiches zu beachten ist und auf Nachfrage auch eine Information zum Ergebnis der Ringversuche.

Ein Testbesteck für Analyseautomaten zur hochspezifischen immunologischen Quantifizierung des HbA_{1c} gemäß der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)-Referenzmethode steht mit dem »Tina-quant Hemoglobin A_{1c} II« von Roche inzwischen zur Verfügung. Der Test ermöglicht auch die Umwandlung der Messergebnisse in einen »DCCT-Standard«, der die Grundlage bisheriger HbA_{1c}-Bestimmungen bildet, d. h. eine Angabe in % HbA_{1c}.

Merke

Der Normwert für das HbA_{1c} ist 4–6% des Gesamt-Hb.

Der Zielwert für eine gute Blutzuckereinstellung ist ein HbA_{1c} +1% des oberen Normwertes, in unserem Beispiel wären dies 6% + 1% = 7%. Große klinische Untersuchungen wie die DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) für Typ 1-Diabetiker und die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) für Typ 2-Diabetiker konnten zeigen, dass ein HbA_{1c}-Niveau um 7,1–7,3% mit einer signifikanten Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen assoziiert ist.

Fachgesellschaften kategorisieren die Einstellungsgüte in Abhängigkeit vom HbA_{1c}-Niveau wie folgt: Ein HbA_{1c} von 6,5% oder niedriger wird als ideale Einstellung angesehen. Bei Typ 1-Diabetepatienten nur niedriger, wenn dies nicht durch häufigere Hypoglykämien erkaufte wird.

Die Beurteilung der Stoffwechselfgüte darf aber nicht nur durch die HbA_{1c}-Bestimmung erfolgen, sondern bedarf stets als unmittelbare therapeutische Entscheidungshilfe der Beurteilung der Blutzuckerprofile.

Falsch-hohe Werte treten auf bei Niereninsuffizienz durch Carbamyl-Hb, Alkoholismus, Leberzirrhose, Eisenmangel-Anämie und der Polyzytämie.

Falsch-niedrige, zumindest jedoch schwierig interpretierbare Resultate finden sich bei Blutverlust, Hämolyse durch eine jeweils verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit. Zusätzlich problematisch sind Hämoglobinopathien.

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_{1c}-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. 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 Albuminurausscheidung:

Merke

Norm bei 24 h Urinsammlung:	<30 mg/Tag
Bei befristeter Urinsammlung:	<20 µg/min
Bezug auf Urin-Kreatinin	
Frauen:	<30 mg/g U-Kreatinin
Männer:	<20 mg/g U-Kreatinin
Konzentrationsmessung bei Kindern	
bezogen auf 1,73 m ² Körperoberfläche:	<20 mg/l

Definition der Mikroalbuminurie

Bei 24 h Urinsammlung:	30–300 mg/Tag
Bei befristeter Urinsammlung:	20–200 µg/min

Bezug auf Urin-Kreatinin

Frauen:	30–300 mg/g U-Kreatinin
Männer:	20–200 mg/g U-Kreatinin

Konzentrationsmessung bei Kindern
bezogen auf 1,73 m² 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 (z. B. Micral-Test).

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 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, Orthostase (z. B. langes Stehen im Operationssaal), 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 Weitere Diagnosemethoden

Urinstix auf Ketonkörper. Er sollte ab einem BZ >250–300 mg/dl 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 allenfalls leicht erhöht bis 200 mg/dl. Misst man vor einer körperlichen Belastung (z. B. Sport) einen überhöhten BZ (>250 mg/dl), 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 β -Zellen, wobei einzelne Patienten in unterschiedlichem Maße diese beiden Veränderungen aufweisen können.
- **Andere spezifische Diabetestypen:** genetische Defekte der β -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.
- Und schließlich der **Gestationsdiabetes** als erstmalig in der Schwangerschaft aufgetretene und diagnostizierte Störung des Glukosestoffwechsels.

Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA, WHO und DDG.

(Aus Böhm 2001, S. 5)

- I Diabetes mellitus Typ 1 (β -Zellstörung mit in der Regel absolutem Insulinmangel)
 - A Immunmediert
 - B Ideopathisch
- II Diabetes mellitus Typ 2 (Spektrum zwischen dominant Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis dominant Insulinsekretionsdefizit mit Insulinresistenz)
- III Andere Diabetestypen
 - A Genetische Defekte der β -Zellfunktion
 - 1. Chromosom 12, Hepatozyten
Nuklearfaktor-1 α (MODY 3)
 - 2. Chromosom 7, Glukokinase (MODY 2)
 - 3. Chromosom 20, Hepatozyten
Nuklearfaktor-4 α
(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. β -adrenerge Agonisten
 8. Thiazide
 9. Phenytoin (Dilantin)
 10. α -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)

Pathogenese des Typ 1-Diabetes mellitus

Der Typ 1-Diabetes mellitus ist Folge einer chronisch verlaufenden immunmedierten Erkrankung und wird daher heute als Autoimmunerkrankung verstanden, bei der es zu einer unwiederbringlichen Zerstörung der Insulin produzierenden β -Zellen kommt.

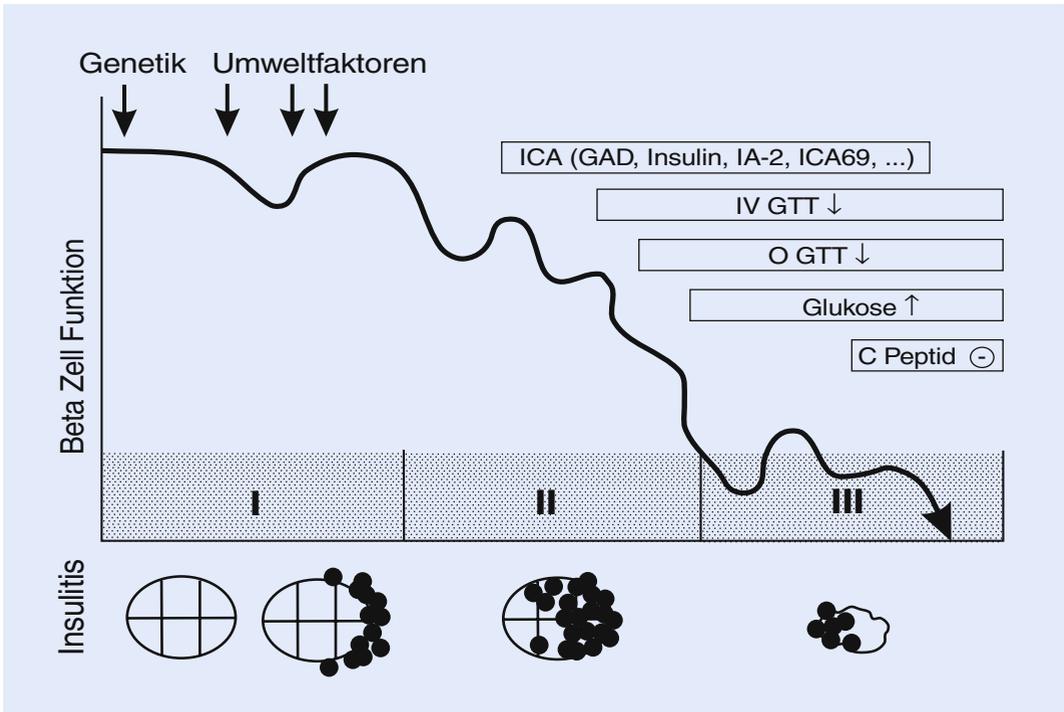
Merke

Die Charakteristika dieser Autoimmunerkrankung sind:

- Entzündliche Infiltration der Inselzellen (Insulinitis),
- Autoantikörper (Inselzellantikörper, Antikörper gegen weitere Inselzellantigene),
- Häufung in Familien,
- gehäuftes Auftreten weiterer Autoimmunopathien wie Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-A-Gastritis, glutensensitive Enteropathie, Vitiligo, Morbus Addison u. a.

Nach heutiger Vorstellung entwickelt sich die Erkrankung über eine recht lange Zeit. Bereits in der sog. prädiabetischen Phase (Prä-Typ 1-Diabetes), in der der Blutzucker noch regelhaft ist, lassen sich Immunphänomene (z. B. zirkulierende gewebspezifische Antikörper) nachweisen, die einen Hinweis auf den ablaufenden Autoimmunprozess geben können (■ Abb. 4.1). Über die möglichen Triggerereignisse, die den Autoimmunprozess starten und den chronischen β -Zellverlust weiter vorantreiben können, kann zur Zeit nur spekuliert werden. Mögliche Kandidaten als Trigger sind Virusinfektionen (Coxsackie, Masern, Mumps, Röteln) oder auch der Einsatz von Immunstimulatoren und -mediatoren und (z. B. Interferon- α -Therapie in der Hepatitis-Behandlung). Zusätzlich besteht ein Zusammenhang mit einer kurzen Stilldauer (<3 Monate), einem hohen sozialen Status und guten hygienischen Verhältnissen. Impfungen scheinen nach neueren Studien als Trigger auszuschneiden.

Genetische Disposition. Zwillingsforschungen und epidemiologische Studien sprechen für eine HLA-assoziierte genetische Veranlagung mit schwacher Penetranz. Offenbar führen sich ändernde Umweltbedingungen bei entsprechend prädisponierten Personen immer häufiger zum Ausbruch der Erkrankung. Dieses Phänomen würde die weltweit stetig steigende Inzidenz der Erkrankung erklären. Der wichtigste genetische Marker des Typ 1-Diabetes sind die Human-Lymphocyte-Antigene, die auf dem Chromosom 6 kodieren und als sog. Immunantwortgene die Abwehrfunktion entscheidend prägen.



■ **Abb. 4.1.** Natürlicher Verlauf des Typ 1-Diabetes. ICA = Inselzellantikörper, GAD = Glutamat-Decarboxylase, IA-2 = Inselzellantigen-Tyrosinphosphatase, GTT = Glukosetoleranztest

Die sog. Risikomerkmale HLA-DR3-DQ2 und HLA-DR4-DQ8 vermitteln das höchste Risiko für das Auftreten der Erkrankung und finden sich bei bis zu 90% der Typ 1-Diabetespatienten. Singuläre Risikohaplotypen finden sich jedoch auch bei 45% der Normalbevölkerung. Mit der Kombination, z. B. DR3 plus DR4, steigt das Risiko um das 200fache im Vergleich zu einem singulären Risikohaplotyp (also beispielsweise nur DR3).

! **Kombinationen (Heterozygotie für DR3 und DR4) finden sich bei weniger als 2% der Gesunden. CAVE: Das sind aber immer noch 20-mal mehr als Typ 1-Diabetiker mit dieser Konstellation. Eine HLA-Bestimmung, um das Risiko für einen Typ 1-Diabetes erfassen zu können, ist nur sinnvoll bei positiver Familienanamnese bezüglich D. m. Typ 1 und positivem Antikörperstatus. Es gelten die Regeln wie für jeden anderen »Gentest« (z. B. Regeln der Bundesärztekammer).**

Praktisch nie tritt ein Typ 1-Diabetes bei einem Haplotyp HLA-DR2-DQ6 auf. Weitere Genregionen, die für das Auftreten eines Typ 1-Diabetes prädisponieren, sind im Insulingenlocus und chromosomalen Regionen beschrieben worden, die Immunfunktionen steuern.

Es findet sich bei bis zu 10% der Diabeteskinder auch ein Elternteil mit Typ 1-Diabetes. Von diesen Kindern hat nur in 5% der Fälle eines der Großeltern einen Diabetes. Auch andere Untersuchungen zeigen, dass die genetische Komponente nur bedingt eine Rolle spielt. Das Spektrum der Vererbungswahrscheinlichkeiten beginnt demnach bei einem mehrfach erhöhten Risiko von 3%, falls ein Elternteil am Typ 1-Diabetes erkrankt ist. Sind beide Eltern betroffen, liegt das Risiko pro Kind bei 10–20%. Erkrankt ein Geschwisterkind an D. m. Typ 1, so liegt das Risiko für das

■ **Tabelle 4.1.** Empirisches (lebenslanges) Typ 1-Diabetes-Risiko. (Aus Spinas 2001, S. 15)

	Risiko [%]
<i>Familienangehörige</i>	
Monozygote Zwillinge	30–50
Geschwister: durchschnittliches Risiko	6–10
HLA-identisch	10–15
HLA-haploidentisch	2–9
HLA-nichtidentisch	0–1
<i>Allgemeinbevölkerung</i>	
Allgemeines Risiko	0,4
DR3-/4-positiv	2–4
Suszeptible DR-/DQ-Allee	6–8

andere bei 3–7%, sind es Zwillingsgeschwister, dann steigt das Erkrankungsrisiko für das andere auf 20–30%. Bei eineiigen Zwillingen sind in 30–50% der Fälle beide betroffen (■ Tabelle 4.1).

Die Früherkennung des Autoimmunprozesses ist heute möglich. Ein positiver Antikörperstatus gibt dabei den entscheidenden Hinweis für eine ablaufende Insulinitis.

Autoantikörper als Marker der Insulinitis

Inselzellantikörper (ICA): Globaltest, der als Immunfluoreszenztest an humanem Pankreasgewebe durchgeführt wird. ICA erfassen eine große Gruppe von gegen das Inselzellgewebe gerichteten Antikörpern; hilfreich zur Klärung eines Diabetes (Typ 1-Diabetes ja/nein), Risikoabschätzung bei erstgradig Verwandten eines Typ 1-Diabetikespatienten, ätiopathogenetische Zuordnung eines »Gestationsdiabetes« als Frühform eines Typ 1-Diabetes. Testergebnis wird in Juvenile Diabetes Foundation-Units (JDF-U) angegeben. Normalbefund: <2 JDF-U

Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD-Ak): Quantitative Antikörperbestimmung gegen das Inselzellantigen Glutamatdecarboxylase (GAD). Hilfreich zur Klärung eines Diabetes (Typ 1-Diabetes ja/nein), Risikoabschätzung bei erstgradig Verwandten eines Typ 1-Diabetikespatienten, ätiopathogenetische Zuordnung eines »Gestationsdiabetes« als Frühform eines Typ 1-Diabetes; häufig stark positiv bei Patienten mit einem spätmanifesten Typ 1-Diabetes (sog. »LADA-Diabetes«).

Testergebnis wird in arbiträren Einheiten angegeben, so dass jeweils der Normbereich des eingesetzten Testbestecks zu beachten ist.

Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (IA-2-Ak): Quantitative Antikörperbestimmung gegen das Inselzellantigen Tyrosin-Phosphatase. Hilfreich bei der Klärung eines Diabetes (Typ 1-Diabetes ja/nein), Risikoabschätzung bei erstgradig Verwandten eines Typ 1-Diabetikespatienten, ätiopathogenetische Zuordnung eines »Gestationsdiabetes« als Frühform eines Typ 1-Diabetes.

Testergebnis wird in arbiträren Einheiten angegeben, so dass jeweils der Normbereich des eingesetzten Testbestecks zu beachten ist.