

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Allgemeines

EinBlick

- Gemäß der **WHO-Einteilung** werden 4 Haupttypen des Diabetes mellitus unterschieden.
- Für die **Erstdiagnose** werden die **Nüchternplasmaglukose, der HbA1c-Wert** und in speziellen Situationen der **orale Glukosetoleranztest** (oGTT) herangezogen.
- Der Typ-1-Diabetes ist die **zweithäufigste Diabetesform** und ist durch eine **autoimmune Zerstörung der β -Zellen** des Pankreas bedingt.
 - Die **Symptome** umfassen Polydipsie, Polyurie, Leistungsminderung und Gewichtsabnahme, häufig ist die Erstmanifestation ein **ketoazidotisches Koma**.
 - Im Serum sind eine **Hyperglykämie** und **Autoantikörper** (z. B. Anti-GAD-Ak), im Urin Glukose und häufig **Ketonkörper** nachweisbar.
 - Die Therapie besteht in einer **Insulintherapie** nach dem Basis-Bolus-Prinzip, entsprechend der zugeführten Kohlenhydratmenge und dem aktuellen Blutzucker; dies erfordert eine gründliche Patientenschulung.
- Der **Typ-2-Diabetes** ist die **häufigste Diabetesform**, die Ursache ist ein komplexes Zusammenspiel einer **peripheren Glukoseresistenz** und einer **Insulinsekretionsstörung**.
 - Die wichtigsten **Risikofaktoren** sind positive Familienanamnese, Alter, Übergewicht und körperliche Inaktivität.
 - Die **Symptomatik** ist unspezifisch, viele Patienten werden erst anhand von Folgeerkrankungen (z. B. KHK) diagnostiziert.
 - **Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen** umfassen Ernährungsumstellung, Gewichtskontrolle und regelmäßige körperliche Aktivität.
 - Die **medikamentöse Therapie** wird zunächst mit oralen Antidiabetika begonnen, im weiteren Verlauf wird häufig eine Insulintherapie notwendig.
- Zu den **spezifischen Diabetestypen** zählen die sehr heterogene Gruppe der seltenen, **monogenen Diabetesformen** (z. B. MODY 1–6) und **sekundäre Diabetesformen** z. B. bei Pankreaserkrankungen.
- Der **Gestationsdiabetes** manifestiert sich meist im **2. oder 3. Trimenon** der Schwangerschaft. Unbehandelt sind die **kindliche und mütterliche Morbidität** erhöht. Wichtigste Therapiemaßnahmen sind eine **Ernährungsumstellung** und ggf. eine Insulintherapie.
- Das **diabetische Koma** ist eine unbehandelt letal verlaufende Stoffwechselstörung aufgrund eines akuten Insulinmangels. Auslöser sind z. B. Infekte.
 - Ursache der **ketoazidotischen Form** ist ein absoluter Insulinmangel, häufig als Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes. Die Symptomatik beginnt akut, die Patienten werden somnolent bis komatös, typisch sind Kußmaul-Atmung und Azetongeruch.
 - Bei der **hyperosmolaren Form** ist der Insulinmangel nur relativ, die Entwicklung ist schleichend, betroffen sind Typ-2-Diabetiker.

- Beide Formen werden mit **Flüssigkeits-, Insulin-** und allenfalls **K⁺-Substitution** behandelt.
- Die wichtigsten diabetischen Folgeerkrankungen sind die **diabetische Retinopathie** (Spätfolge: Erblindung), die **diabetische Nephropathie** (Spätfolge: chronische Niereninsuffizienz), die **diabetische Neuropathie** (sensomotorische Polyneuropathie, autonome und fokale Neuropathien), die akzelerierte **Atherosklerose** (→ erhöhtes Myokardinfarkt- und Insultrisiko) und der **diabetische Fuß**.

DEFINITION: Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselstörung mit Hyperglykämie bedingt durch Insulinmangel, ungenügende Insulinwirkung oder beides.

EINTEILUNG DES DIABETES MELLITUS (NACH WHO)

- **I. Typ-1-Diabetes-mellitus:** Zerstörung der β -Zelle, meist mit absolutem Insulinmangel
 - Typ 1a: autoimmun (ca. 90% der Fälle): meist Autoantikörper im Serum nachweisbar: Anti-Glutaminsäuredecarboxylase-Antikörper (Anti-GAD65-Ak), Anti-Tyrosinphosphatase-Antikörper (Anti-IA-2-Ak)
 - Typ 1b: keine Hinweise auf Autoimmunität (keine Autoantikörper nachweisbar)
- **II. Typ-2-Diabetes-mellitus:** variables Spektrum von Patienten mit Insulinresistenz, Insulinsekretionsdefekt oder einer Kombination beider Faktoren
- **III. spezifischer Diabetes mellitus**
 - genetische Defekte der β -Zell-Funktion (z. B. MODY-Diabetesformen)
 - genetische Defekte der Insulinwirkung (Insulinrezeptordefekt)
 - Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, Z. n. Operation)
 - Endokrinopathien (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom)
 - medikamenteninduziert (z. B. Steroide, α -Interferon, Proteaseinhibitoren)
 - Infektionen (z. B. kongenitale Röteln)
 - seltene immunvermittelte Formen (z. B. „stiff person“-Syndrom)
 - andere genetische Syndrome, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind (z. B. Down-Syndrom)
- **IV. Gestationsdiabetes (GDM)**

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN. Die Diagnose eines Diabetes mellitus ist anhand der folgenden Kriterien möglich:

- Glukosemessung zu einem zufälligen Zeitpunkt (sog. „random plasma glucose“) mit einem Wert $\geq 11,1$ mmol/l und typischen Symptomen (z. B. Polyurie, Durst)
- Nüchternplasmaglukose ≥ 7 mmol/l
- Plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l 2 Stunden nach oraler Gabe von 75 g Glukose (oraler Glukosetoleranztest, oGTT)
- HbA1c $> 6,5\%$

TAB. B-1.3 Diagnose des Diabetes mellitus mittels Nüchternplasmaglukose.

Glukosekonzentration	Diagnose
< 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl)	kein Diabetes mellitus
5,6–7 mmol/l (100–126 mg/dl)	gestörte Nüchternglukose
≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	Diabetes mellitus*

* provisorische Diagnose, die mittels weiterer Kriterien bestätigt werden muss

Die Diagnose eines Diabetes mellitus in Akutsituationen mit schwerer Allgemeinerkrankung (z. B. Sepsis) oder im Rahmen operativer Eingriffe ist nicht zulässig. Ein pathologischer Test sollte mit einer zweiten Messung an einem anderen Tag bestätigt werden. In der Praxis hat sich heute die Bestimmung der **Nüchternplasmaglukose** (NPG) zum Screening und zur Diagnose des Diabetes mellitus durchgesetzt, da sie kostengünstig, reproduzierbar und einfach durchführbar ist. Ein **oGTT** ist in speziellen Situationen (z. B. Schwangerschaftsdiabetes) indiziert. Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann auch bei einem **HbA1c-Wert > 6,5%** gestellt werden.

1.2.2 Typ-1-Diabetes

DEFINITION: Insulinmangel aufgrund einer autoimmunen Zerstörung der β -Zellen des Pankreas.

EPIDEMIOLOGIE. Etwa 15–20% aller Diabetiker haben einen Typ-1-Diabetes, die Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung beträgt ca. 0,3%. Die Erkrankung beginnt meist vor dem 40. Lebensjahr, jedoch auch im höheren Lebensalter.

PATHOGENESE (Abb. B-1.12). Die β -Zellen der Pankreasinseln werden selektiv durch autoreaktive **zytotoxische Lymphozyten** zerstört. Die wichtigsten pathogenetischen Faktoren sind:

- **immunen genetischer Hintergrund** (⊙ in Abb. B-1.11): Der Typ-1-Diabetes ist mit bestimmten HLA-Merkmalen (HLA-DR4, -DR3, -DQ8) und anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreopathien, Morbus Addison) assoziiert. Andere Assoziationen betreffen Varianten des Insulingens oder immunologische Funktionen (z. B. CTLA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, Interleukin-2-Rezeptor).
- **Autoantikörper** (⊙ in Abb. B-1.11): Durch die autoimmunne Zerstörung der β -Zellen werden Autoantikörper gegen β -Zell-Antigene gebildet, u. a.:
 - Glutaminsäuredecarboxylase (Anti-GAD-65-Ak)
 - Tyrosin-Phosphatase (Anti-IA-2-Ak oder ICA-512-Ak)
 - Insulin (Anti-Insulin-Antikörper = IAA)
 - Zink-Transporter (Anti-ZnT8-Ak)

MERKE Die Autoantikörper sind Marker der β -Zell-Destruktion und können bereits in der prädiabetischen Phase und bei Verwandten von Typ-1-Diabetikern vorhanden sein.

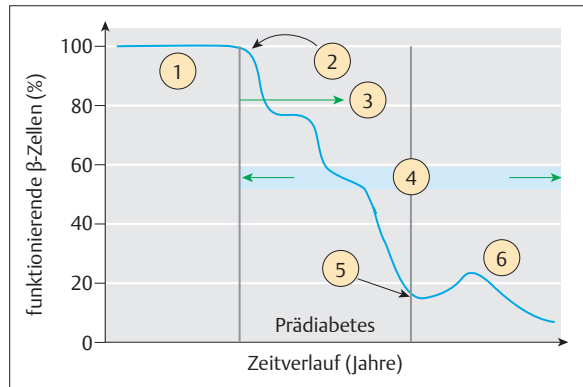


Abb. B-1.11 Natürlicher Verlauf des Diabetes mellitus Typ 1.

- 1: genetische Prädisposition: HLA-Klasse-II-Moleküle: -DR3, -DR4, -DQ8, andere Gene (Insulingen)
- 2: auslösendes Agens (Viren? Proteine?)
- 3: Beginn der β -Zell-Destruktion
- 4: Nachweis von Autoantikörpern
- 5: Ausbruch des Diabetes
- 6: Remission („Honeymoon-Phase“)

- **auslösendes Agens** (⊙ in Abb. B-1.11): Unklar ist, wodurch die zytotoxischen Lymphozyten aktiviert werden (molekulare Mimikry?). Als auslösende Faktoren werden u. a. Viren (z. B. Coxsackie B), Nahrungsbestandteile (Gluten, Kuhmilchproteine) und Umwelttoxine diskutiert.
- **Perpetuierung der β -Zell-Destruktion:** Ist der Autoimmunprozess initiiert, wird die β -Zell-Destruktion durch Zytokine im Infiltrat (IL-1 β und TNF- α sind direkt β -Zell-toxisch) und Autoantikörper verstärkt.

KLINIK. Typische Symptome sind **Polydipsie** und **Polyurie**, **Leistungsminderung**, **Müdigkeit** und **Gewichtsabnahme**. **Infektionen** wie Balanitis, Vulvitis, Furunkulosen und Kandidosen können gehäuft auftreten. Glukose und Wasser lagern sich osmotisch in der Augenlinse ein, verändern den Brechungsindex und führen zu **Sehstörungen**.

Häufig wird ein Diabetes mellitus Typ 1 im Rahmen eines **ketoazidotischen Kommas** (S. 125) erstdiagnostiziert. Zu den **Spätkomplikationen** s. S. 127.

DIAGNOSTIK. Im Blut sind eine **Hyperglykämie** und **Autoantikörper** (z. B. Anti-GAD-Ak, Anti-IA-2-Ak, s. o.) nachweisbar, im **Urin** können neben der Glukose oft **Ketonkörper** nachgewiesen werden.

THERAPIE.

- **Insulintherapie** meist nach dem **Basis-Bolus-Prinzip**: Depotinsulin für den Basalbedarf, rasch wirkendes Insulin als „Boli“ zum Essen und zur Korrektur hoher Blutzuckerwerte (Abb. B-1.13)
- **Schulung:** Blutzuckerselbstmessung, selbstständige Insulinanpassung, umfassende Beratung bezüglich der Spätfolgen einer unzureichenden Blutzuckereinstellung
- **Ernährungsberatung**
- **körperliche Aktivität** (↑ Glukoseaufnahme in die Muskulatur)

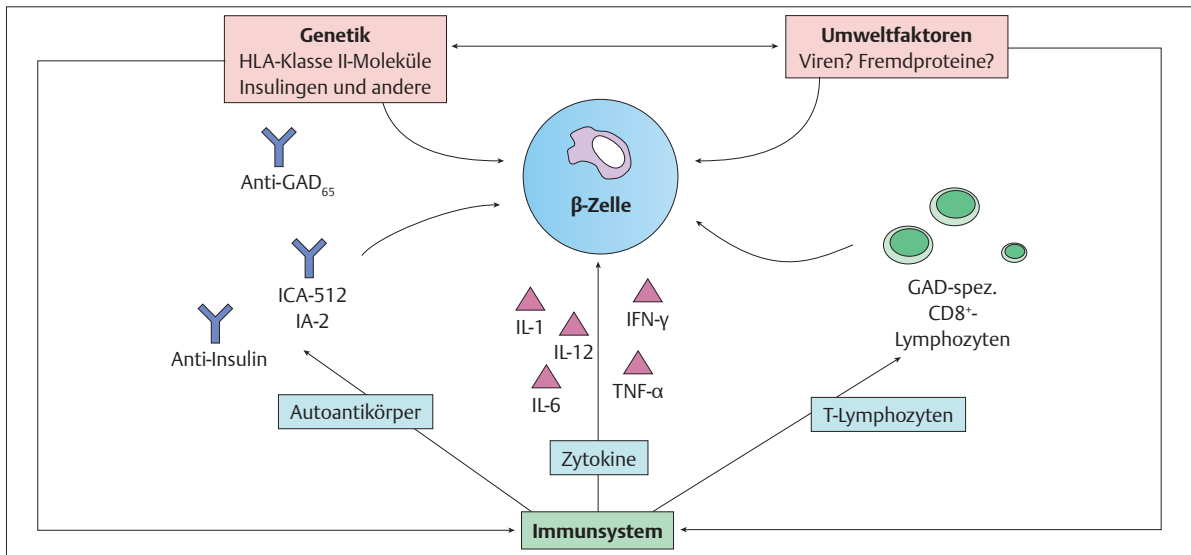


Abb. B-1.12 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 – Wechselwirkung zwischen Genetik, Umweltfaktoren und Immunsystem.

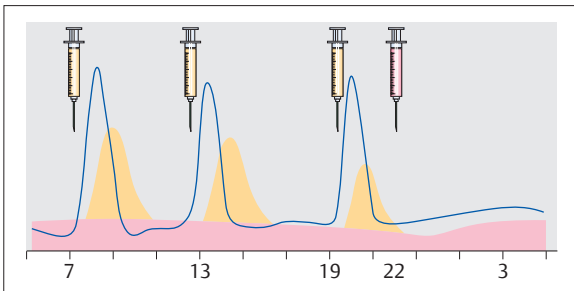


Abb. B-1.13 Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 1 nach dem Basis-Bolus-Prinzip: Basalinsulin (lila) und prandiales Insulin (gelb) werden separat appliziert, um die physiologische Sekretion (blau) möglichst nachzuahmen.

Diabetes mellitus Typ 1 wird mit 0,9% NaCl Flüssigkeit substituiert und eine **Insulintherapie** (zuerst i. v., dann s. c.) begonnen. Im Anschluss erfolgt eine ambulante **Diabetesinstruktion**: Der Patient lernt die Blutzuckerselbstmessung und die Insulinapplikation nach dem Basis-Bolus-Prinzip und wird intensiv bezüglich der Ernährung beraten. Für den sportlich aktiven Patienten werden 3 000 kcal/d festgelegt.

Klinischer Fall Ein 26-jähriger Elektroplaner bemerkt seit 6 Wochen eine **Polydipsie** (Trinkmengen bis zu 6 l/d), eine **Polyurie** (Nykturie bis zu 5 x/Nacht) sowie einen **Gewichtsverlust** von 4 kg. Seit 1 Woche besteht ein **grippaler Infekt** mit Fieber bis 40 °C, Husten und Gliederschmerzen. Gleichzeitig klagt der Patient über **verschwommenes Sehen** mit **Visusabnahme** und zunehmende **Müdigkeit**. Da er sich vom grippalen Infekt nicht erholt und die Beschwerden zunehmen, sucht er den Hausarzt auf. Die **Familienanamnese** ergibt, dass der Vater des Patienten an einem Diabetes mellitus Typ 2 und der Onkel an einem Diabetes mellitus unbekanntem Typs leidet. Der Hausarzt stellt einen Plasmaglukosewert > 20 mmol/l fest und hospitalisiert den Patienten mit der Diagnose eines **Diabetes mellitus**. Bei Aufnahme ist der Patient **müde, exsikkotisch** und wiegt 59 kg bei 175 cm KG und sonst unauffälligem Status (inkl. Augenfundus). Die Blutanalyse ergibt eine **Plasmaglukose von 26,9 mmol/l** und einen **pH von 7,37**. Der **Urinstreifentest** ist **stark positiv für Glukose und Azeton**. **C-Peptid** im Serum (später gemessen) ist **stark vermindert**. Nach der Diagnose eines

1.2.3 Typ-2-Diabetes

DEFINITION: Glukosestoffwechselstörung aufgrund einer peripheren Insulinresistenz und einer Störung der Insulinsekretion.

EPIDEMIOLOGIE. Mit 80–90% ist der Typ-2-Diabetes die häufigste Diabetesform: In der Gesamtbevölkerung sind ca. 5% betroffen, bei den über 70-jährigen ca. 10%. Die Krankheit zeigt eine deutliche familiäre Belastung („Diabetesgene“): Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen beträgt 90%, die Familienanamnese ist in den meisten Fällen positiv. Erstgradige Verwandte von Patienten entwickeln in 15–25% der Fälle eine gestörte Glukosetoleranz oder selbst einen Typ-2-Diabetes. Die Erkrankung tritt meistens nach dem 30. Lebensjahr auf.

RISIKOFAKTOREN.

- **genetische Faktoren:** Die Erkrankung wird **polygen vererbt**. Verschiedene mit Typ-2-Diabetes assoziierte Genvarianten wurden bereits identifiziert. Es sind meist Genloci für Proteine, die bei der Pankreasentwicklung und der β -Zell-Biologie sowie bei Synthese, Sekretion und Wirkung von Insulin eine Rolle spielen. Mutationen an bestimmten Genen (z. B. TCF7L2-Gen) erhöhen