



Prof. Dr. med. Paul Cullen

Medizinisches Versorgungszentrum
für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,
Hygiene und Umweltmedizin
Dr. Löer, Dr. Treder und Kollegen
Hafenweg 11
D-48155 Münster
Tel.: 0251 60916-0
Fax: 0251 60916-164
cullen@uni-muenster.de
zlab-lehr@uni-muenster.de

Hauptformen des Diabetes mellitus*

- **Typ 1 Diabetes**
 - β -Zellerstörung, absoluter Insulinmangel, entweder autoimmun oder idiopathisch.
- **Typ 2 Diabetes**
 - Insulinresistenz, relativer Insulinmangel. Starke genetische Komponente. Transport von Glukose in die Muskelzelle mittels Glut 4 möglicherweise defekt**.

*ADA 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7, ** Cline et al. New Engl J Med 1999; 341:240

Seltene Formen des Diabetes mellitus*

- **Seltene Formen**
 - Genetische Defekte der β -Zellfunktion, z.B. MODY
 - Genetische Defekte der Insulinwirkung
 - Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B. Pankreatitis
 - Hormonelle Störungen z.B. Akromegalie, M. Cushing
 - Medikamente, Gifte, z.B. Kortikosteroide, Thiazide, Vacor
 - Infektionen, z.B. CMV, kongenitale Rubella
 - Seltene Immunformen, z.B. Antikörper gegen Insulinrezeptor
 - Andere genetische Syndrome, z.B. Klinefelter Syndrom
- **Schwangerschaftsdiabetes**

*American Diabetes Association 1999 Diabetes Care 1999; 22:S7

Diabetes mellitus

- In Deutschland (nach Fettstoffwechselstörungen) die zweithäufigste, weltweit die häufigste Stoffwechselstörung
- **Prävalenz:**
 - Typ 1: 0,2% bis zum 16. Lebensjahr (160.000 Fälle in Deutschland)
 - Typ 2: mind. 5% (mind. **4 Mio. Fälle** in Deutschland) stark altersabhängig

Klinik des Diabetes mellitus

Typ 1	Typ 2
Jung	Erwachsen
Dünn	Übergewichtig
Stirbt ohne Insulin	Insulinspiegel erhöht
Lipide, Blutdruck normal	„Metabolisches Syndrom“
Eher sporadisch	Eher familiär
Tritt rasch auf	Tritt schleichend auf
Stoffwechsel labil	Stoffwechsel stabil
Polyurie, Polydipsie	Polyurie, Polydipsie

Komplikationen des Diabetes mellitus

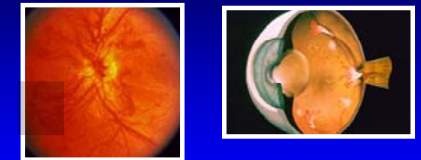
- **Akute**
 - diabetische Ketoazidose (Typ 1)
 - hypoglykämischer Schock (Typ 1)
 - hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom (Typ 2)
- **Chronische**
 - diabetische Retinopathie (Mikroangiopathie)
 - diabetische Nephropathie (Mikroangiopathie)
 - Atherosklerose (Makroangiopathie)
 - Neuropathie

Typ 2 Diabetes: Komplikationshäufigkeit bei Erstvorstellung in einer deutschen Reha-Klinik*

- Retinopathie - 47%
- Erblindungspotential - 16%
- Neuropathie - 26%
- Nierenschäden - 27%

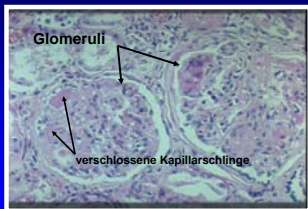
*Bad-Kissingen-Diabetes-Interventionsstudie 1998

Komplikationen des Diabetes mellitus: Retinopathie



- Typ 1: Befällt fast alle Patienten nach 20 Jahren
- Typ 2: Bei Diagnose in 20%, nach 20 Jahren in > 60%
- Risiko erhöht bei Mikroalbuminurie oder HbA1c > 8%

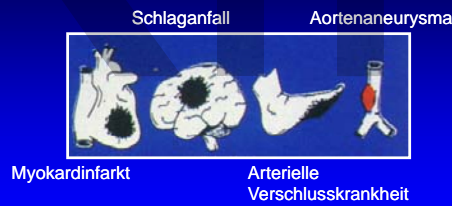
Komplikationen des Diabetes mellitus: Nephropathie



- Häufigste Ursache für Nierenversagen in Deutschland
- Befällt etwa 25% aller Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus

Diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson)

Komplikationen des Diabetes mellitus: frühzeitige Atherosklerose



Diabetische Makrovaskulopathie

Neue Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus

- Polyurie, Polydipsie, unerklärlicher Gewichtsverlust plus Glukose > 200 mg/dL im Plasma oder Kapillarblut zu irgendeiner Tageszeit
- oder
- Glukose > 126 mg/dL im Plasma oder > 110 mg/dL im Kapillarblut bei einem Patienten, der seit mindestens 8 Stunden nichts gegessen hat
- oder
- Glukose > 200 mg/dL im Plasma oder Kapillarblut 2 Stunden nach Trinken von 75 g Glukose in Wasser

ADA, WHO, Kerner W. Dt. Ärztebl 1999; 95:3144

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests

- **Voraussetzungen**
 - Morgens nach 10-16 stündiger Nahrungskarenz.
 - ≥ 3 Tage Ernährung mit ≥ 150 g Kohlenhydrat/Tag.
 - Patient sitzend oder liegend.
 - Rauchverbot vor dem Test und während des Tests.
- **Durchführung**
 - Zuerst wird Blut im Glukose-Röhrchen (Fluorid) abgenommen.
 - Danach trinkt der Patient innerhalb von 5 Minuten 75 g Glukose, gelöst in 250 ml Wasser (Kinder 1,75 g/kg Körpergewicht).
 - Nach 2 Std. wird Blut erneut im Glukose-Röhrchen abgenommen.

WHO, Kerner W. Dt. Ärztebl 1999; 95:3144

Neue Definition einer gestörten Glukosetoleranz

	Nüchtern	2 Std. nach 75 g Glukose
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL*	≥ 200 mg/dL
Gestörte Glukosetoleranz	110-125 mg/dL	140-199 mg/dL
Normalbefund	< 110 mg/dL	< 140 mg/dL

*Alle Werte Plasmaglukose

WHO, Kerner W. Dt. Ärztebl 1998; 95:3144

!!! WICHTIG !!!

Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus



*Alle Werte Plasmaglukose

Glucose schnell messen!

- Bei Raumtemperatur im Vollblut schnell verstoffwechselt (ca. 6 mg/Std.)
- Auch im Kühlschrank fällt Konzentration im Vollblut (ca. ein Fünftel über Nacht)

Daher ...

- Natrium-Fluorid-Röhrchen
- Möglichst schnell bestimmen

Begleitende Laboruntersuchungen bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus

- Urin (Albumin, Bakterien, Glukose, Ketonkörper)
- Nierenfunktion (Kreatinin)
- Langzeitparameter (HbA1c u. Fructosamin)
- Lipidstatus
- Schilddrüsenfunktion
- Evtl. Autoantikörper zur Differenzierung von Typ 1 und Typ 2

Antikörper-Untersuchungen bei Diabetes mellitus

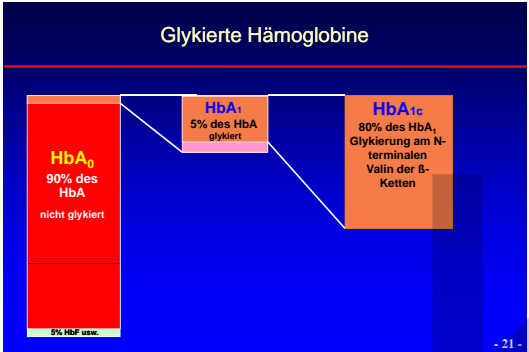
Antikörper gegen:	In Typ 1 DM nachweisbar bei:
Inselzellen	ca. 80%
Tyrosinphosphatase IA-2A	ca. 75%
Glutamat-Decarboxylase	ca. 60%
Insulin	vor dem 5. LJ 100%, nach dem 10. LJ 15%

- 17 -

- ### Antikörper-Untersuchungen bei der Differenzierung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus
- Indikation**
- Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.
 - Positiv bei insgesamt ca. 75% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Danach fällt Prävalenz rasch ab.
 - Aussage über Prognose, da Spiegel im Vorfeld der Erkrankung erhöht
 - 65% der Glutamat-Decarboxylase AK-positiven Patienten, die bei Diagnosestellung orale Antidiabetika erhalten, werden insulinpflichtig.
 - Rolle bei Pathogenese unklar.
- 18 -

- ### Therapiekontrolle des Diabetes mellitus
- Typ 1: Blutzucker-Selbstkontrolle 3-5 mal pro Tag
 - Typ 2: abhängig von Therapie
 - Falls Blutzucker-Kontrolle nicht möglich: Urinkontrolle
 - HbA1c alle 3 Monate
 - Lipidstatus (nüchtern) einmal im Jahr
 - Quantitative Albuminausscheidung einmal im Jahr
- 19 -

- ### Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c)
- HbA1c: Entsteht durch Glykosylierung von Hämoglobin
 - Anteil von HbA1c am Gesamthämoglobin hängt von Blutglukosekonzentration der letzten 8 bis 10 Wochen ab
 - Nach Therapieumstellung ist eine Änderung nach 4 Wochen zu erwarten
- 20 -



Glykosyliertes Hämoglobin: Zielwerte

	HbA1	HbA1c
Normalpersonen	bis 6%	
Optimale Einstellung	bis 8%	bis 6,5%
Befriedigende Einstellung	8 bis 10%	7 bis 8%
Unbefriedigende Einstellung	10 bis 12%	>8%
Dekompensierter Diabetes	über 12%	

- 22 -

Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung bei der Prävention makrovaskulärer Komplikationen

ACCORD¹ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
n = 10.251, Alter 62 Jahre, Typ 2 DM seit 10 Jahren, Behandlung für 3,4 Jahre

ADVANCE² (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)
n = 11.140, Alter 66 Jahre, Typ 2 DM seit 8 Jahren, Behandlung für 5 Jahre

¹New Engl J Med 2008; 358:2545-59; ²New Engl J Med 2008; 358:2560-72

- 23 -

Zweifel an Wirkung der Hba1c-Senkung

	ACCORD	ADVANCE
Mittlerer HbA1c-Wert	6,4 vs. 7,5	6,4 vs. 7,0
Tod, alle Ursachen (%)	5,0 vs. 4,0*	8,9 vs. 9,6
Kardiovaskulärer Tod	2,6 vs. 1,8*	4,5 vs. 5,2
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (%)	3,6 vs. 4,6	2,7 vs. 2,8
Nicht-tödlicher Schlaganfall (%)	1,3 vs. 1,2	3,8 vs. 3,8
Schwere Hypoglykämie	3,1 vs. 1,0*	0,7 vs. 0,4
Gewichtszunahme (kg)	3,5 vs. 0,4	0,0 vs. -1,0*
Raucher (%)	10 vs. 10	8 vs. 8

* p < 0,5

- 24 -

- ### HbA1c ▶ Verlaufskontrolle
- Konventionelle Therapie ...**
- Alle 3 bis 6 Monate
- Intensivtherapie ...**
- Alle 1 bis 2 Monate
- 25 -

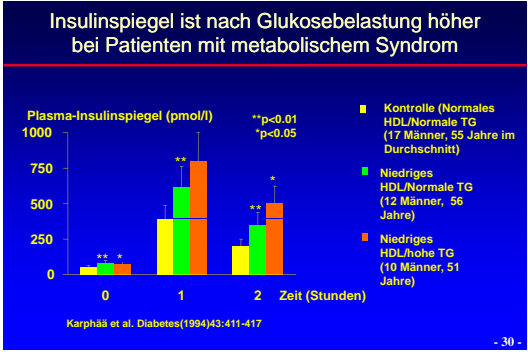
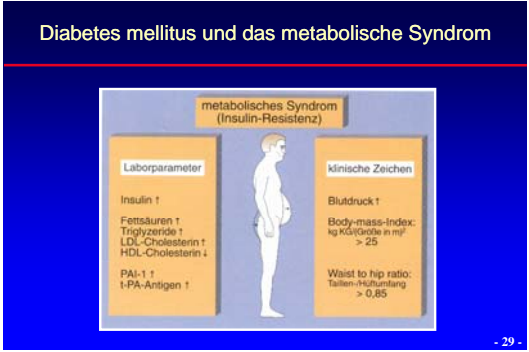
Albuminurie und Nierenfunktion bei Diabetes mellitus

Stadium	GFR	Protein im Urin	Kreatinin im Blut
I (Hypertrophie)	↑	Mikroalbuminurie (reversibel)	Normal
II (teingeweb. Veränd.)	N	Normal (< 30 mg/24 h)	Normal
III (beg. Nephropathie)	N	Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h)	Normal
----- Grenze der Umkehrbarkeit -----			
IV (manif. Nephropathie)	↓	Albuminurie (> 300 mg/24 h)	Grenzwertig
V (Niereninsuffizienz)	↓↓	Nicht selektive Proteinurie	Erhöht

- 26 -

- ### Wann ist es sinnvoll, Glukose im Urin zu messen?
- Diabetes Suchtest, bes. postprandial u. bei Typ 1
 - Selbstkontrolle bei älteren Patienten
 - Schwangerschaft ab dem 3. Monat
- 27 -

- ### Wer soll auf Diabetes mellitus gescreent werden?
- Alle Personen nach dem 45. Lebensjahr
 - Übergewichtige
 - Verwandte 1. Grades mit Diabetes mellitus
 - Frau mit Schwangerschaftsdiabetes oder Kind bei Geburt > 4 kg
 - Hypertonus
 - Fettstoffwechselstörung
 - Erhöhte Blutglukose bei früherer Untersuchung
- WHO, Kerner W. Dt. Ärztebl 1999; 95:3144
- 28 -



- ### Diabetes mellitus Typ 2
- Einem Diabetes mellitus geht immer eine Glukoseintoleranz über Monate oder Jahre voraus
 - Glukoseintoleranz kann durch Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung geheilt werden
 - Behandlung mit Acarbose (alpha-Glucosidase-Inhibitor), Metformin (Biguanid), Pravastatin, Ramipril (ACE-Inhibitor), Losartan (Angiotensin Rezeptor-Blocker) können Entwicklung eines Typ II Diabetes verhindern
- 31 -

- ### Labordiagnostik bei Diabetes mellitus: Ausblick in die Zukunft
- Verbesserung der genetischen Risikoprädiktion
 - Risikomarker
 - Expressionsanalytik
 - HLA-Untersuchungen
 - Bessere Überwachung nach Pankreastransplantation
 - Kybernetik: Künstliche Bauchspeicheldrüse
- 32 -