

2 Diagnostik und Klassifikation

Unter dem Begriff „Diabetes mellitus“ versteht man ein chronisches Hyperglykämiesyndrom mit Störungen im Fett- und Eiweißstoffwechsel und mit dem Risiko von Akutkomplikationen wie Koma und hypoglykämischem Schock, sowie der Gefahr von Folgeerkrankungen an den großen und kleinen Gefäßen und am Nervensystem. Häufig ist der Diabetes mellitus assoziiert mit weiteren Begleiterkrankungen wie Adipositas, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen etc. Diese Begleiterkrankungen haben teilweise diabetesauslösende Eigenschaften, tragen andererseits aber dazu bei, dass die typischen diabetischen Folgeerkrankungen früher und verstärkt entstehen.

„Den“ Diabetes mellitus gibt es nicht, vielmehr können verschiedene Ursachen für die chronische Erhöhung der Blutglukose verantwortlich sein. Obwohl die diabetischen Folgeerkrankungen typisch sind für den langjährigen Diabetes, sind sie nicht integraler Bestandteil der Definition.



Merke

Der Diabetes mellitus ist eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die sich in Pathogenese, Genetik, Häufigkeit und klinischer Manifestation unterscheiden. Das Gemeinsame ist die erhöhte Blutglukose, verursacht durch

- Insulinmangel, meist aufgrund von immunologisch vermittelter β -Zellzerstörung bei Typ-1-Diabetes,
- nicht adäquates Ansprechen von Insulin an den Zielzellen (Insulinresistenz) häufig in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetes,
- primäre Defekte am Insulinrezeptor oder Insulinmolekül oder andere biochemische Defekte in seltenen Fällen.

2.1 Diagnostik

Die Diagnose des Diabetes mellitus orientiert sich nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) von 2004 überwiegend am Nüchternblutzucker. Die entsprechenden diagnostischen Richtwerte sind in Tabelle 2.1 dargestellt, wobei diese auf die Blutzuckerbestimmung im Plasma beziehen. In Deutschland wird aber meist der Blutzucker in Vollblut- oder Kapillarblut bestimmt. Diese Werte liegen ca. 10 bis 15 % tiefer, so dass Nüchternblutzucker von größer 110 mg/dl (6,1 mmol/l) im Vollblut oder Kapillarblut als sicher diabetisch anzusehen sind. Mit dem neu eingeführten Begriff „abnorme Nüchtern glukose“ werden Blutzuckerkonzentrationen im Vollblut im Grenzbereich zwischen 90 und 110 mg/dl (5,5 – 6,1 mmol/l) bezeichnet. In unklaren Fällen erfolgt die Abklärung mit dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) (s. dazu Kapitel 2.5). Mit den neuen wesentlich strengeren Kriterien will man erreichen, dass die diabetische Stoffwechsellage früher diagnostiziert wird, denn Untersuchungen haben gezeigt, dass bereits ein leicht erhöhter Nüchternblutzucker (> 110 mg/dl bzw. 6,1 mmol/l) zu Folgeerkrankungen führen kann.

Tab. 2.1 Richtwerte für die Diagnose des Diabetes mellitus im Plasma (kapillär)

Stadium	Nüchternblutzucker	Gelegenheitszucker	2-Stundenwert im oGTT
Normal	<100 mg/dl <5,6 mmol/l		<140 mg/dl <7,8 mmol/l
Abnorme Nüchtern glukose	110 – 126 mg/dl 6,1 – 7 mmol/l		
Gestörte Glukosetoleranz	< 126 mg/dl < 7,0 mmol/l		<140 – 199 mg/dl <7,8 – 11,0 mmol/l
Manifester Diabetes	>126 mg/dl >7,0 mmol/l	>200 mg/dl >11,1 mmol/l	>200 mg/dl >11,1 mmol/l

2.2 Klassifikation

Die Einteilung (Klassifikation) des Diabetes ist in Tabelle 2.2 wiedergegeben.

Der Typ-1-Diabetes wird unterteilt in Typ A und B. Typ A bedeutet dabei, dass immunologische Phänomene, wie positive Inselzellantikörper (ICA) nachweisbar sind und somit die Entstehung des Typ-1-Diabetes immunologisch bedingt ist. Ergibt sich kein Hinweis auf ein immunologisches Geschehen bezeichnet man ihn als Typ 1 B. Einen Typenwechsel gibt es nicht, d. h. ein Typ-2-Diabetes bleibt auch dann ein Typ-2-Diabetes, wenn Insulin verabreicht werden muss. Wichtige Unterschiede zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes werden in Tabelle 2.3 veranschaulicht.

Tab. 2.2 Klassifikation des Diabetes mellitus (ADA 1997)

1. Typ-1-Diabetes	β -Zell-Zerstörung mit absolutem Insulinmangel Typ A immunologisch vermittelt Typ B idiopathisch
2. Typ-2-Diabetes	Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel
3. Andere spezifische Typen	A Genetische Defekte der β -Zell-Funktion B Genetische Defekte der Insulinwirkung
4. Krankheiten des exokrinen Pankreas	z. B. Pankreatitis, Pankreatektomie etc.
5. Endokrinopathien	z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom etc.
6. Medikamenten- oder Chemikalien-induziert	z. B. Glukokortikoide, Thiazide, Neuroleptika (z. B. Clozapin, Olanzapin) etc.
7. Infektionen	z. B. Zytomegalie-Virus
8. Seltene Formen eines immunvermittelten Diabetes	
9. Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit einem Diabetes vergesellschaftet sind	z. B. Down-Syndrom
10. Gestationsdiabetes	

Tab. 2.3 Differentialdiagnostische Unterscheidung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes (nach DDG 2009)

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Manifestation	Meist Kinder und Jugendliche, gelegentlich auch im Erwachsenenalter	Mittleres und höheres Erwachsenenalter, jedoch zunehmend auch bei Jugendlichen
Auftreten/Beginn	Akut	Schleichend
Symptome	Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Eintrübung	Meist keine Beschwerden
Körpergewicht	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig
Ketoseneigung	Deutlich vorhanden	Meist fehlend
Insulinsekretion	Stark herabgesetzt/fehlend	Initial meist verstärkt
Insulinresistenz	Keine	Meist sehr ausgeprägt
Genetik	Gering	Meist familiäre Belastung nachweisbar
Antikörper	Initial meist nachweisbar	Fehlend
HLA-System	DR3/DR4 nachweisbar	Fehlend
Stoffwechsel	Meist labil	Meist stabil
Orale Antidiabetika	Wirkungslos	Initial gutes Ansprechen
Insulin	Von Anfang erforderlich	Erst im späten Verlauf notwendig

2.3 Blutzucker

Die wichtigste Kenngröße im Kohlenhydratstoffwechsel ist die Glukose. Die Blutglukosebestimmung kann in unterschiedlichen Probematerialien und mit unterschiedlichen Labormethoden bestimmt werden.

Die Bestimmung des Blutzuckers im Kapillarblut, z. B. aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen entspricht weitgehend der Blutzuckerkonzentration im arteriellen Blut, während im venösen Blut wechselnde Mengen von Glukose schon vom vorgeschalteten Gewebe aufgenommen wurde. Bei hohen postprandialen Blutzuckerkonzentrationen findet man aus diesem Grund im venösen Blut immer niedrigere Konzentrationen als im kapillären (arteriellen Blut); im Nüchternzustand sind diese Unterschiede jedoch minimal. Die Differenz beträgt postprandial ca. 20 %, während im Nüchternblut dieser Unterschied allenfalls bei 5 % liegt.

Deutlicher sind die Unterschiede zwischen Plasma/Serum und Vollblut. Durchschnittlich liegen die Plasma- oder Serumwerte in allen Konzentrationsbereichen um 10 bis 15 % höher.



Für die Praxis!

Optimale venöse Blutentnahme und Lagerung der Probe zur Blutzuckerkontrolle:

- Entnahme in einem Zeitraum zwischen 7.00 und 10.00 Uhr morgens im Nüchternzustand,
- Patient liegend,
- Arm nur kurz stauen,
- großkalibrige Kanüle verwenden,
- Blutabnahme mit geringem Zug,
- schnellstmöglicher Transport zum Labor,
- Lagerungszeiten von 1 bis 3 Stunden bei +4 °C im Kühlschrank,
- bei noch längeren Lagerungszeiten abzentrifugieren.

An Bestimmungsmethoden stehen heute eine ganze Reihe hochspezifischer enzymatischer laborchemischer Nachweisverfahren zur Verfügung, die alle dem hohen Qualitätsanspruch im Labor entsprechen. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch die Blutentnahmetechnik, die Lagerung und der Transport der Probe: Die venöse Blutentnahme sollte am nur kurz gestauten Arm am liegenden Patienten zwischen 7.00 und 10.00 Uhr morgens erfolgen. Selbst ein kurzes Aufstehen führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung mit Abstrom in das Interstitium und damit zur Konzentrierung von korpuskulären Bestandteilen im Blut und zu Konzentrationsveränderungen. Um keine störende Hämolyse zu verursachen, darf nur eine großkalibrige Kanüle verwendet werden, wobei die Blutabnahme ohne großen Zug erfolgt. Grundsätzlich sollte der

Transport der Proben zum Labor so schnell wie möglich erfolgen, um die Kontaktzeit der auch im Proberöhrchen noch vitalen und glukoseverbrauchenden Erythrozyten so kurz wie möglich zu halten. Ist eine längere Lagerungszeit (1 bis 3 Stunden) unvermeidbar, muss das Probenmaterial im Kühlschrank bei +4 °C aufbewahrt werden. Bei noch längerer Lagerungszeit ist ein Abzentrifugieren notwendig.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Bestimmung mit Blutzuckermessgeräten und den dazugehörigen Teststreifen durchgesetzt. Diese einfache und schnelle Bestimmung hat ihren großen Vorteil darin, dass sie zur Selbstkontrolle des Patienten verwendet werden kann. Sie hat die Insulinselbstanpassung und die intensivierete Insulintherapie erst ermöglicht. Auch auf der Station am Krankenbett hat sich die Blutzuckermessung mittels Blutzuckermessgerät als bedside-Methode durchgesetzt, da aus dem aktuell gemessenen Blutzucker sehr rasch therapeutische Konsequenzen gezogen werden können und nicht erst lange gewartet werden muss, bis die Werte aus dem Labor kommen. Wegen der einfachen Durchführung und der damit rasch gewonnenen Information sollten grundsätzlich im klinischen Alltag Blutzuckermessgeräte benutzt werden. Allerdings ist zu beachten, dass die Messung mittels Blutzuckermessgeräte zur Blutzuckerselbstmessung nie die Qualität der nass chemischen Labormethode erreichen kann. Für die Diagnose eines Diabetes mellitus dürfen nur qualitätsgesicherte Maßnahmen zum Einsatz kommen. Blutzuckermessgeräte zur Blutzuckerselbstkontrolle dürfen für diagnostische Zwecke nicht eingesetzt werden.



Merke

Blutzuckerwerte, die mit Teststreifen ermittelt werden, weichen um 15 bis 20 % von Werten aus laborchemischen Messungen ab.

Für den klinischen Alltag ist diese Methode – trotz der teilweise nicht unerheblichen Abweichung – jedoch ausreichend. Bei der Messung mit Teststreifen wird Kapillarblut verwendet, bei Blutzuckermessungen im Vollblut wird meist im Plasma gemessen. Das muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Grundsätzlich muss zwischen der Blutzuckerbestimmung im kapillären Blut, im Vollblut und im venösen Plasma unterschieden werden. Bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen erfolgt die Messung im kapillären Blut, bei Messung im nicht zentrifugiertem Venenblut kann man den Blutzucker im Vollblut und nach abseren im venösen Plasma messen. In Deutschland wird üblicherweise im kapillären Blut oder venösen Vollblut gemessen, in USA und teilweise auch in anderen Ländern erfolgt routinemäßig die Quantifizieren der Glukose im venösen Plasma. Bei der Interpretation der Messwerte ist zu berücksichtigen in welchem Medium die Analyse durchgeführt wurde (s. auch Tab. 2.1 und Tab. 2.4).

Eine gute und ausführliche Unterweisung in der Durchführung ist jedoch unabdingbar, um zuverlässige Werte zu erhalten. Zu beachten ist außerdem, dass die Blut-

zuckermessgeräte dem Eichgesetz unterliegen und entsprechende Kontrollen regelmäßig durchgeführt und protokolliert werden müssen.

Wird die Glukose im venösen Blut im Labor bestimmt, muss der Transport ins Labor so schnell wie möglich erfolgen. Schon relativ kurzes Stehen lassen der Blutprobe führt zur Hämolyse, vor allem aber verbrauchen die Erythrozyten und Leukozyten Glukose, so dass falsch niedrige Konzentrationen gemessen werden. Ein Postversand einer nicht abzentrifugierten Probe führt wegen der Hämolyse und wegen des Glukoseverbrauchs durch die korpuskulären Blutbestandteile immer zu falschen Ergebnissen. Jede Blutprobe muss in ein geschlossenes System (z. B. Monovette) verbracht werden oder zumindest gut verschlossen werden, um Verdunstungen zu vermeiden. Ist ein Postversand unvermeidlich müssen dazu spezielle Kapillaren verwendet werden, die von dem entsprechenden Labor zur Verfügung gestellt werden.



Merke

Nur die schnellstmögliche Messung im Labor sichert verlässliche Blutzuckermesswerte und ist daher unabdingbar.

2.4 Harnzucker

Glukose wird erst ab einer bestimmten Höhe des Blutzuckers im Urin ausgeschieden. Die Blutzuckerkonzentration, ab der eine renale Glukoseausscheidung (Glukosurie) erfolgt, nennt man Nierenschwelle. Sie bewegt sich in dem Bereich zwischen 160 und 240 mg/dl (9,0 bis 13,3 mmol/l) und ist von vielen individuellen Faktoren abhängig.

Für nichtinsulinspritzende Diabetiker und mit Einschränkungen auch für Patienten mit konventioneller Insulintherapie ist die Bestimmung der Harnzuckerausscheidung eine einfache und kostengünstige Methode der Selbstkontrolle. Für die Einstellung des Diabetikers in der Klinik und für Patienten mit intensivierter Insulintherapie ist die Methode jedoch nicht geeignet. Auch die Bestimmung im Sammelurin oder im fraktionierten gesammelten Urin ist wegen der Problematik des exakten Sammelns weniger empfehlenswert.

2.5 Oraler Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest erlaubt eine zuverlässige Prüfung der Kohlenhydratregulation einschließlich der Magenentleerung und der Insulinsekretion. Auch für eine rasche und sichere Diagnosestellung z. B. bei familiärer Belastung, bei androider Adipositas, zur Abklärung einer Glukosurie in der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes) und bei unklaren Fällen von Neuropathie und Retinopathie ist der orale Glukosetoleranztest heranzuziehen.



Für die Praxis!

Grundregeln zur Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) für eine sichere und reproduzierbare Aussage:

- 3 Tage vor dem Test muss die Kohlenhydratzufuhr des Patienten über 200 g/Tag liegen,
- keine größeren körperlichen Anstrengungen unmittelbar vor dem Test,
- Patient muss nüchtern sein (mindestens 10 Stunden, höchstens 16 Stunden),
- Test morgens zwischen 7.00 und 10.00 Uhr durchführen,
- Patient erhält 75 g Glukose in 250 – 300 ml Flüssigkeit in 5 Minuten zu trinken,
- Blutzuckerbestimmung nach 60 und 120 Minuten,
- während des Tests: Patient sitzend, nicht rauchen, trinken oder essen,
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verwahrung.

Tab. 2.4 Diagnostische Kriterien des oralen Glukosetoleranztests (Vollblut, kapillär) unter Berücksichtigung der neuen Grenzwerte für den Nüchternblutzucker

	Nüchternblutzucker	2-Stunden-Blutzucker
Normal	<90 mg/dl <5,0 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l
Gestörte Glukosetoleranz		>140 – <200 mg/dl >7,8 – <11,1 mmol/l
Manifester Diabetes	>110 mg/dl >6,1 mmol/l	>200 mg/dl >11,1 mmol/l

Für die Beurteilung gelten die in Tabelle 2.4 angegebenen Konzentrationen, wobei diagnostische Bedeutung nur dem 2-Stunden-Wert zukommt unter Berücksichtigung der neuen Grenzkonzentrationen für den Nüchternblutzucker. Personen mit gestörter Glukosetoleranz oder abnormer Nüchternglukose gelten als Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus und für makrovaskuläre Erkrankungen.

2.6 HbA_{1c}

Eiweißkörper verbinden sich in einer nicht mehr reversiblen Reaktion mit Glukose oder anderen Einfachzuckern. Diesen grundsätzlichen Prozess, der an allen Eiweißkörpern des Organismus abläuft, nennt man Glykosylierung. Je nachdem wie hoch die mittlere Glukosekonzentration ist und je nachdem wie lange die Glukose auf das Eiweiß einwirken kann, wird ein mehr oder weniger hoher Prozentsatz der Eiweiße

„verzuckert“ (glykosyliert). Da die Reaktion irreversibel ist, hängt die aktuelle Menge des chemisch veränderten Eiweißmoleküls auch von der mittleren Lebenszeit des entsprechenden Eiweißkörpers ab.

Am Hämoglobin lässt sich diese chemische Veränderung relativ leicht nachweisen. Das Hämoglobinmolekül (Hb) besteht aus mehreren Komponenten. Die Komponente HbA₁ ist der durch verschiedene Einfachzucker veränderte Anteil, HbA_{1c} jedoch der Anteil, der nur durch Glukose glykosyliert ist. Beim Stoffwechselgesunden beträgt die Menge an HbA₁ 6 bis 8 % und von HbA_{1c} 5 bis 6,5 %. Bei unbefriedigend eingestellten Diabetikern, mit ständig erhöhten Blutzuckerkonzentrationen, wird zwangsläufig mehr Glukose an das Hämoglobin gebunden und damit prozentual auch mehr Hämoglobin glykosyliert. Der Prozentsatz kann 12 % und mehr betragen und wird dann als HbA_{1c} 12 % angegeben, d. h. 12 % des Gesamthämoglobins sind glykosyliert. In Tabelle 2.5 ist die Beurteilung der Stoffwechselsituation nach dem HbA_{1c} dargestellt. Wie oben angeführt, hängt die Konzentration des HbA₁ bzw. HbA_{1c} von der Lebensdauer des Proteins ab. Da das Hämoglobin mit den Erythrozyten nach 90 bis 120 Tagen abgebaut wird, spiegelt das glykosylierte Hämoglobin ungefähr einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen wieder. Somit lässt sich über das HbA₁ bzw. HbA_{1c} eine sehr zuverlässige Angabe machen, wie der Blutzucker im Mittel während den letzten 6 bis 8 Wochen eingestellt war. Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins erfolgt im EDTA- oder Heparinblut. Da die Konzentration unabhängig von der Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsmenge und dem aktuellen Blutzucker ist, kann es zu jeder Tageszeit bestimmt werden. Ein weiterer Vorteil: Die Aussagequalität ist unabhängig von der Kooperationsbereitschaft des Patienten, der somit kein Blutzuckertagesprofil „schönen“ kann. In der ambulanten Betreuung ist die Bestimmung des HbA_{1c} eine zwingende Routineuntersuchung, die einmal im Quartal durchgeführt werden muss. Häufigere Bestimmungen sind nicht notwendig, sie bringen keine zusätzlichen Informationen. Dies gilt auch für hospitalisierte Patienten. Nur bei Schwangeren ist eine häufigere, üblicherweise monatliche, Messung von Nutzen, um frühzeitige Trends des Blutzuckers zu erkennen. Für die Primärdiagnostik oder gar als Screeningmethode ist das HbA₁ bzw. das HbA_{1c} jedoch völlig ungeeignet.

Tab. 2.5 Beurteilung der Stoffwechseleinstellung nach dem HbA_{1c}

HbA _{1c} (%)	Blutzuckereinstellung
<6,5 (< 48 mmol/mol)	Sehr gut
6,5 – 7,0 (48 – 53 mmol/mol)	Gut
7,0 – 7,5 (53 – 58 mmol/mol)	Ausreichend
7,5 – 8,0 (53 – 64 mmol/mol)	Mäßig
>8,0 (> 64 mmol/mol)	Ungenügend

Die internationale Gesellschaft für klinische Chemie IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) hat für das HbA_{1c} mmol/mol als neue Definition empfohlen. In Deutschland erfolgte verbindlich die Umstellung (Stichtag 31. März 2010) nach einer

2-jährigen Übergangszeit. Das „alte HbA_{1c}“ kann nach folgender Formel in das „neue“ HbA_{1c} umgerechnet werden:

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} = (\% \text{HbA}_{1c} - 2,15) \times 10,929$$



Merke

Die Bestimmung des HbA₁ bzw. HbA_{1c} ist tageszeit- und nahrungs-unabhängig und gibt Aufschluss über die Blutzuckerwerte der letzten 6 bis 8 Wochen.

Tab. 2.6 Alte und neue HbA_{1c}-Werte

Alt	Neu
6,0 %	42 mmol/mol
6,5 %	48 mmol/mol
7,0 %	53 mmol/mol
7,5 %	58 mmol/mol
8,0 %	64 mmol/mol
8,5 %	69 mmol/mol
9,0 %	75 mmol/mol

Eine Online-Umrechnung findet man bei www.diabetes-deutschland.de.

In Tabelle 2.6 sind beispielhaft „alte“ und „neue“ HbA_{1c}-Werte dargestellt. Der Referenzbereich für Gesunde liegt bei 20 – 42 mmol/mol.



Merke

Seit 31. März 2010 gelten verbindlich neue HbA_{1c}-Konzentrationen die in mmol/mol angeben werden.

2.7 Weitere diagnostische Möglichkeiten

2.7.1 Fruktosamin

Fruktosamin entsteht an den Plasmaproteinen durch einen sehr ähnlichen Prozess wie das glykosylierte Hämoglobin. Da die Halbwertszeiten der Plasmaproteine wesentlich kürzer sind, erlaubt die Bestimmung des Fruktosamins eine Aussage über die Blutzuckereinstellung der letzten zwei Wochen. Während das glykosylierte Hämoglobin die Langzeitblutzuckereinstellung beurteilt, lässt das Fruktosamin eher eine Aussage über das aktuelle Stoffwechselgeschehen zu. Beide Methoden können sich im Einzelfall sehr gut ergänzen. In der Schwangerschaft ist die kurzfristige (zweiwöchentliche) Bestimmung ein guter Kontrollparameter. Als normal werden Konzentrationen bis 285 $\mu\text{mol/l}$ angesehen (Tab. 2.7). Die Bestimmung des Fruktosamins erfolgt im Serum.

Tab. 2.7 Blutzuckereinstellungsqualität und Fruktosamin

Fruktosamin ($\mu\text{mol/l}$)	Blutzuckereinstellung
<285	Sehr gut
285 – 320	Gut
320 – 350	Ausreichend
350 – 370	Mäßig
>370	Ungenügend

2.7.2 Mikroalbuminurie

Als Mikroalbuminurie bezeichnet man eine geringe Albuminausscheidung von 30 bis 300 mg/l, die mit den üblichen Harnteststreifen auf Eiweiß nicht erfasst wird. Erst durch die Entwicklung des sog. Micral-Tests ist es routinemäßig möglich geworden, diese geringe Albuminausscheidung zu erfassen. Die Erfassung der Mikroalbuminurie hat insofern Bedeutung, da in diesem Stadium der Niereninsuffizienz durch konsequente normoglykämische Blutzucker- (80 bis 160 mg/dl) und Blutdruckeinstellung (<120/80 mmHg) eine Reversibilität der Nierenfunktionsstörung zu erreichen ist (s. Kap. 16.2). Die zuverlässigsten Untersuchungsergebnisse erhält man im morgendlichen Spontanurin, da aber viele Faktoren die Eiweißausscheidung im Urin beeinflussen können (z. B. Infekte, Hypertonie, körperliche Aktivität) sollte vor der Diagnosestellung einer Mikroalbuminurie die Untersuchung zwei- besser dreimal an unterschiedlichen Tagen durchgeführt werden.

22 Hypoglykämie

Nach der Definition der WHO spricht man von einer Hypoglykämie bei einem Blutzucker von kleiner 50 mg/dl (2,8 mmol/l) wenn dabei typische Symptome vorhanden sind oder bei einem Blutzucker kleiner 40 mg/dl (2,2 mmol/l) auch ohne Symptome. Auch Stoffwechselgesunde können nach längerem Fasten Blutzuckerkonzentrationen von unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) aufweisen, zeigen dann allerdings meist keine wesentlichen klinischen Symptome. Normoglykämisch eingestellte Diabetiker mit durchgängigen Blutzuckerkonzentrationen zwischen 80 und 140 mg/dl (4,4 bis 9,0 mmol/l) zeigen bei einem Blutzucker um 50 mg/dl (2,8 mmol/l) und selbst darunter oft auch keine typische Symptomatik. Meist wird sogar ein Blutzucker von kleiner 40 mg/dl (2,2 mmol/l) subjektiv nicht bemerkt. Dies liegt daran, dass der absolute Blutzucker nicht allein für die Symptomatik ausschlaggebend ist. Es spielen auch die Geschwindigkeit des Abfalls, die Höhe des Ausgangswerts und die Dauer der Hypoglykämie eine Rolle. Die Schnelligkeit und Effektivität der hormonell gesteuerten Gegenregulation für die subjektiv empfundene Symptomatik ist ebenfalls wichtig. Auch Diabetiker die innerhalb kurzer Zeit immer wieder Hypoglykämien haben verspüren häufig die typische Symptomatik nicht mehr.

22.1 Pathophysiologie

Die Blutzuckerhomöostase wird sehr komplex und beim Stoffwechselgesunden in sehr engen Grenzen reguliert. Dies ist aus vitalen Gründen zur Aufrechterhaltung wichtiger Körperfunktionen auch notwendig. Letztlich ist die Höhe des Blutzuckers das Ergebnis aus glukoseverbrauchenden und glukoseproduzierenden Prozessen einschließlich der resorbierten Glukose aus der Nahrung. Steigt die Blutglukose, z. B. nach der Mahlzeitaufnahme an, führt dies zur Insulinsekretion und die Blutglukose kann vom Gewebe metabolisiert werden oder in Glykogen und bei hohen Mengen sogar in Fett umgewandelt werden. Viel komplexer sind die Vorgänge, wenn die Blutglukose abfällt. Eine ganze Reihe von Hormonen, die der Insulinwirkung entgegengesetzt sind und somit den Blutzucker erhöhen können, werden durch den tiefen Blutzucker stimuliert.

Diese Hormone werden auch als kontrainsulinäre Hormone bezeichnet. Innerhalb weniger Minuten steigt z. B. das Adrenalin über das Zehnfache an und die Noradrenalinausschüttung wird auf das Doppelte gesteigert. Im weiteren Verlauf kommt es dann zur Mehrausschüttung von Glukagon, Kortison, ACTH, Prolaktin und Wachstumshormon. Durch diese kontrainsulinären Hormone wird vermehrt Glykogen abgebaut und die Glukoseneubildung aus entsprechenden Vorstufen gefördert. Diese Mechanismen laufen auch beim Diabetiker ab, so dass prinzipiell, wenn ausreichende Glykogenreserven und andere Glukosevorstufen vorhanden sind, jede Hypoglykämie sich alleine nach einer gewissen Zeit kompensieren würde. Das Problem beim Diabetiker liegt in zwei Punkten. Erstens, wenn der medikamentös-induzierte blutzuckersenkende Effekt durch exogen gespritztes Insulin oder durch Sulfonylharnstoffe zu stark überwiegt, werden sehr rasch die Kompensationsmöglichkeiten überschritten. Das zweite Problem liegt in einer überschießenden Glukoseneubildung. Während beim Stoffwechselgesunden nach Ausgleich der Hypoglykämie und jetzt einsetzender leichter Erhöhung der Blutglukose sofort die Insulinsekretion stimuliert wird und damit der Blutzucker normoglykämisch bleibt, fehlt, insbesondere beim Typ-1-Diabetiker, Insulin, so dass die Glukoneogenese ungestört weiterläuft und ständig neue Glukose produziert wird. Dies führt im Endeffekt zu einer reaktiven Hyperglykämie, die u. U. sehr ausgeprägt ausfallen kann. Diese hyperglykämische Gegenregulationsstörung nennt man, nach dem Erstbeschreiber, *Somogyi-Effekt*. Sie ist insofern von Bedeutung, dass dadurch über viele Stunden, gelegentlich sogar über einige Tage eine gewisse Insulinresistenz verursacht wird, die bei insulinbehandelten Diabetikern zu einer Steigerung der Insulindosis führt mit allen daraus resultierenden Konsequenzen. Somit stört jede Hypoglykämie die Stabilität der Blutzuckerhomöostase und die Blutzuckereinstellung.

22.2 Ursachen

Eine Hypoglykämie tritt immer dann auf, wenn absolut oder relativ zu viel Insulin vorhanden ist durch

- ▶ zu geringe Nahrungszufuhr,
- ▶ Auslassen von Zwischenmahlzeiten,
- ▶ ungewohnte starke körperliche Aktivität,
- ▶ zu hohe Insulin- oder Sulfonylharnstoffdosis,
- ▶ falsches Timing zwischen Insulin- (Sulfonylharnstoff-) dosis und Mahlzeitaufnahme,
- ▶ zu langen Spritz-Ess-Abstand,
- ▶ verzögerte Magenentleerung bei Neuropathie,
- ▶ nichtindizierte Insulin- bzw. Sulfonylharnstoff-Therapie beim diätetisch führbaren Typ-2-Diabetiker,
- ▶ falschen Insulintyp,
- ▶ falschen Sulfonylharnstofftyp bei Niereninsuffizienz,
- ▶ Gewichtsreduktion ohne Anpassung der Insulin- bzw. Sulfonylharnstoff- Therapie,

- ▶ reichlichen Alkoholgenuss ohne gleichzeitige Kohlenhydratzufuhr,
- ▶ gewisse Medikamente (z. B. Salicylate, Phenylbutazon, Cumarinderivate).

Häufig ist nicht nur eine Ursache, sondern eine Kombination mehrerer Ursachen für die Hypoglykämie verantwortlich, z. B. zu geringe Kohlenhydratzufuhr und außergewöhnliche körperliche Aktivität, wie Rad fahren, Hausputz, Tragen schwerer Taschen etc.

22.3 Klinik und Symptome

Die Hypoglykämie kann verschiedene Symptome hervorrufen, wobei jeder Diabetiker anders reagiert. Beim einzelnen Diabetiker bleiben die Symptome meist sehr lange Zeit gleich, sodass in aller Regel schon die Vorboten einer Hypoglykämie erkannt werden.

Subjektive Symptome der Hypoglykämie sind

- ▶ Hungergefühl, Heißhunger,
- ▶ Kopfschmerzen,
- ▶ Konzentrationsstörungen,
- ▶ Müdigkeit,
- ▶ weiche Knie,
- ▶ Unruhe,
- ▶ periorale Parästhesien,
- ▶ wie durch Watte hören,
- ▶ Angst,
- ▶ Zittern,
- ▶ Sehstörungen.

Objektive Symptome der Hypoglykämie sind:

- ▶ Tachykardie,
- ▶ weite Pupillen,
- ▶ Schweißausbrüche,
- ▶ Hypothermie,
- ▶ Hyperreflexie,
- ▶ Redezwang,
- ▶ ständiges Gähnen,
- ▶ lallende Sprache,
- ▶ krakelige Schrift,
- ▶ Verwirrtheit,
- ▶ affektives Verhalten (Clownerie, Wutausbruch),
- ▶ Depression,
- ▶ Sprachstörungen.

Eine leichte Hypoglykämie äußert sich oft nur in einem unbestimmten Unwohlgefühl, wie „flaues“ Gefühl, Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche. Werden diese Prodrome übersehen, nehmen die Beschwerden zu und können die unterschiedlichsten psychi-

atrischen aber auch neurologischen Bilder imitieren. Nicht selten beobachtet man erhebliche Wesensänderungen, wie Aggressivität, Tobsuchtsanfälle, Weinerlichkeit, depressive Stimmungslage und Clownerie. Mit Zunahme der Hypoglykämie nimmt die Selbstkritik immer mehr ab, sodass die Gefährlichkeit des eigenen Zustandes nicht realisiert wird. Dies kann dazu führen, dass die angebotenen kohlenhydrathaltigen Getränke verweigert werden, oder dass im Straßenverkehr nicht angehalten und die Fahrt trotz eingeschränkter Fahrtauglichkeit fortgesetzt wird.

Werden auch diese deutlichen Zeichen der Hypoglykämie vom Diabetiker oder von der Umgebung nicht beachtet und keine entsprechenden Gegenmaßnahmen eingeleitet, kommt es schließlich zur weiteren Eintrübung und zur Bewusstlosigkeit (hypoglykämischer Schock). Hierbei weisen sehr viele Patienten eine ausgeprägte neurologische Symptomatik auf und nicht selten erfolgt die stationäre Einweisung unter dem Bilde eines apoplektischen Insults.



Kurz gefasst!

Symptome im hypoglykämischen Schock:

- Bewusstlosigkeit,
- Tachykardie,
- gut gefüllter Puls,
- normaler oder leicht erhöhter Blutdruck,
- feuchte Haut,
- blass-rot-wechselnde Gesichtsfarbe,
- auffallend unruhig,
- Hypothermie,
- gesteigerte Eigenreflexe,
- Hemiparese (oder Tetraplegie) mit positivem Babinski-Reflex,
- klonisch-tonische Krämpfe,
- Stuhl- und Urinabgang.

22.4 Therapie

Ein wesentliches Ziel der Diabetikerschulung ist, den insulin- und sulfonylharnstoffbehandelten Patienten so zu schulen, dass er eine beginnende Unterzuckerung rechtzeitig anhand seiner Symptome erkennt und in der Lage ist, eine entsprechende Therapie selbst einzuleiten, um eine weitere Entwicklung bis zum hypoglykämischen Schock zu vermeiden. Aus diesem Grund muss der Patient ständig „Notproviant“ in Form von Würfelzucker oder Traubenzucker bei sich tragen.

Aus therapeutischen Gründen hat sich eine Unterteilung in leichte, mittelschwere und schwere Hypoglykämien bewährt.

22.4.1 Therapie der leichten Hypoglykämie

Bei leichten oder fraglichen Hypoglykämien sollte zuerst der Blutzucker gemessen werden, um sicher zu sein, dass es sich wirklich um eine Unterzuckerung handelt. Bei einem Blutzucker von 50 bis 60 mg/dl (2,8 bis 3,3 mmol/l) müssen 1 bis 2 BE langsam resorbierbarer Kohlenhydrate aufgenommen werden, z. B. 30 bis 50 g Brot mit etwas Butter (oder Margarine), dünn belegt mit Käse oder Wurst.



Merke

Grundsätzlich gilt bei einer leichten Hypoglykämie-Symptomatik der Leitsatz: Zuerst messen, dann essen!

22.4.2 Therapie der mittelschweren Hypoglykämie

Bei einer mittelschweren Hypoglykämie zwischen 50 und 40 mg/dl (2,2 bis 2,8 mmol/l) muss zuerst die Zufuhr einer schnellen und einer langsameren Broteinheit (BE) erfolgen; anschließend wird der Blutzucker gemessen. Als schnelle BEs eignen sich Traubenzucker, Würfelzucker, ersatzweise auch Apfel- oder Orangensaft, Coca-Cola oder ein anderes mit Zucker gesüßtes Getränk.

Bei stärker ausgeprägter Symptomatik oder bei Blutzuckerkonzentrationen von unter 40 mg/dl ($< 1,7$ mmol/l) sollten zwei schnelle BE aufgenommen werden.



Merke

Bei mittelschweren Hypoglykämien gilt der Leitsatz:
Zuerst essen, dann messen!

22.4.3 Therapie der schweren Hypoglykämie

Grundsätzlich wird jede Hypoglykämie, bei der Fremdhilfe erforderlich ist, als schwere Hypoglykämie bezeichnet.

Bei schweren hypoglykämischen Zuständen mit Bewusstseinsverlust darf, wegen der Gefahr der Aspiration, keine Kohlenhydratzufuhr per os erfolgen. Umgehend müssen mindestens 100 – 200 ml einer 20 % Glukoselösung intravenös verabreicht werden. Die Verabreichung einer so hochprozentigen Glukoselösung darf nur von einem Arzt durchgeführt werden und muss streng intravenös erfolgen.

Nach der intravenösen Verabreichung von Glukose wacht der Patient regelhaft innerhalb von wenigen Minuten auf. Ist der Patient sehr unruhig und damit eine sichere intravenöse Verabreichung der Glukose nicht möglich oder wenn kein Arzt zur Verfügung steht, kann auch 1 mg Glukagon i.m. gespritzt werden. Glukagon steht für diesen Zweck als Fertigspritze zur Verfügung. Wacht der Patient nach einigen Minuten auf, so muss er mindestens 3 bis 5 Broteinheiten zu sich nehmen, da durch die Entleerung der hepatischen Glykogenreserven die Gefahr einer erneuten Hypoglykämie besteht. Am besten verfährt man so, dass mit einer intravenösen Glukosezufuhr der Blutzucker über einige Stunden zwischen 150 und 200 mg/dl (8,3 bis 11,0 mmol/l) gehalten wird.

Glukagon hat sich auch für Angehörige eines Hypoglykämie-gefährdeten Diabetikers (Kinder!) im häuslichen Milieu zur Überbrückung bis zum Eintreffen des Notarztes sehr gut bewährt. Allerdings sollten hierfür die Angehörigen im Umgang und in der Handhabung der Glukagonspritze geschult sein. Nach einer längeren Hypoglykämiephase oder nach einer längeren Nahrungskarenz, dann nämlich, wenn die Glykogenspeicher der Leber erschöpft sind, ist Glukagon ineffektiv.

Patienten, die unter einer Kombinationstherapie von Insulin oder Sulfonylharnstoffen mit Acarbose (Glucobay®) stehen, können aufgrund der spezifischen Wirkung der Acarbose, Mehrfachzucker, wie Saccharose (Haushaltszucker), nicht spalten. Damit steht Glukose zur Behebung der Hypoglykämie nicht zur Verfügung. Diese Patienten müssen bei Hypoglykämie reinen Traubenzucker (z. B. Dextro-Energen) einnehmen. Dieses Patientenkollektiv muss natürlich diesbezüglich geschult werden.

Die Pflegenden werden im Krankenhaus in aller Regel zuerst zu einem Patienten mit Hypoglykämie gerufen. Ist der Patient bei Bewusstsein, führt die rasche Zufuhr schnellresorbierbarer Kohlenhydrate (Zucker, Traubenzucker, Fruchtsaftgetränke) zu einer raschen Behebung der Situation. Anschließend sollte der Patient noch 1 bis 2 Scheiben Brot bekommen, um eine wiederholte Hypoglykämie zu vermeiden. Zu beachten ist, dass nicht zu viel Kohlenhydrate verabreicht werden, da dies die Blutzuckereinstellung u. U. für Tage erschwert.

Nach jeder Hypoglykämie wird in kurzen Abständen der Blutzucker mittels Blutzuckermessgerät gemessen, da dadurch sofort der aktuelle Blutzucker zur Verfügung steht und keine lange Wartezeiten durch das Labor entstehen.