

### Definition

Der Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“) ist definiert als chronische Hyperglykämie. Dementsprechend orientiert sich die Einteilung des Diabetes am Blutglucosespiegel:

- ▶ Diabetes mellitus: Plasmaglukose nüchtern  $> 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) oder 2 h nach oraler Glucosebelastung (75 g)  $> 11,1$  mmol/l (200 mg/dl),
- ▶ pathologische Glucosetoleranz: Plasmaglukose 2 h nach oraler Glucosebelastung (75 g) 7,8–11,1 mmol/l (140–200 mg/dl),
- ▶ gestörte Nüchtern glukose: 6,1–7,0 mmol/l (110–126 mg/dl).

Bei entsprechend langem Bestehen führt der Diabetes zu Störungen anderer Stoffwechselprozesse und zu Organschäden.

### Einteilung

**Primärer Diabetes mellitus.** Die primäre Form des Diabetes mellitus wird unterteilt in:

- ▶ Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM). Er wird auch als Typ-I-Diabetes oder juveniler Diabetes bezeichnet.
- ▶ Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM). Er wird als Typ-II-Diabetes, Altersdiabetes oder als Untereinheit des metabolischen Syndroms bezeichnet. Der Subtyp IIa geht auf einen Postrezeptordefekt zurück und ist nicht mit einer Adipositas verbunden. Häufiger ist aber der Subtyp IIb, dessen Charakteristikum die Adipositas ist (klassische Form des Typ-II-Diabetes).
- ▶ Sonderformen, z. B. „Maturity Onset Diabetes in the Young“ (MODY, autosomal dominant vererbt, Glucokinasedefekt, Manifestation in Kindheit und Jugend).

**Sekundärer Diabetes mellitus.** Der sekundäre Diabetes mellitus kann folgende Ursachen haben:

- ▶ Pankreaserkrankungen (z. B. chronische Pankreatitis, Malnutritiionsdiabetes),
- ▶ endokrine Erkrankungen (z. B. Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Akromegalie, Hypothyreose),
- ▶ iatrogene oder toxische Noxen (z. B. Glucocorticoide, Diuretika, Diazoxid, Ciclosporin, Cyclophosphamid),
- ▶ genetische Syndrome.

**Gestationsdiabetes.** Eine Sonderform ist der Gestationsdiabetes, der als Folge der insulinantagonistischen Wirkungen von HPL, Cortisol, Progesteron und Prolactin angesehen wird.

### Epidemiologie und Ätiologie

In den Industrieländern ist der Typ II des Diabetes mellitus am häufigsten (etwa 90% der Patienten); nur etwa 10% der Diabetiker haben einen Typ I-Diabetes. In Deutschland sind ca. 5% der Bevölkerung an einem Diabetes erkrankt („Volkskrankheit“). Der Typ II ist am häufigsten im Alter von etwa 45–65 Jahren, der Typ I hat seinen Altersgipfel zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr.

Ätiologisch handelt es sich beim Typ I um eine immunologisch bedingte (selten auch idiopathische) Zerstörung der B-Zellen des Pankreas mit konsekutivem absolutem Insulinmangel.

Der Typ II ist durch eine Insulinresistenz (v. a. in Leber, Muskeln und Fett) und eine Fehlfunktion der B-Zellen charakterisiert, die zu einem relativen Insulinmangel führen. Die Krankheitsentstehung beruht auf genetischen Faktoren, die mit äußeren Faktoren zusammenwirken (v. a. zentrale Adipositas).

Bei eineiigen Zwillingen bekommen 30–40% der Zwillingsgeschwister ebenfalls einen Typ I-Diabetes, wenn der erste Zwilling daran erkrankt ist; beim Typ-II-Diabetes betrifft dies 90% der Zwillingsgeschwister.

### Folgekrankheiten

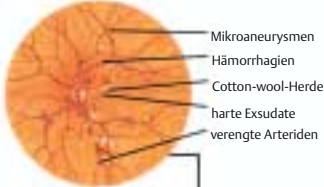
Insbesondere die Gefäße sind von Veränderungen betroffen und führen indirekt zu den folgenden Komplikationen:

- ▶ Makroangiopathie mit der möglichen Folge einer KHK, zerebrovaskulären Insuffizienz, arteriellen Verschlusskrankheit und Nierenarterienstenose,
- ▶ Mikroangiopathie und mögliche Glomerulosklerose bzw. diabetische Retino- und Neuropathie.

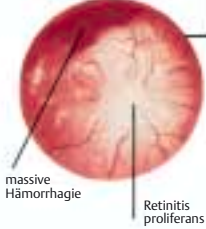
Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus

▼ Diabetische Retinopathie

Frühstadium



Spätstadium



▼ Diabetische Nephropathie



▼ Zerebrovaskuläre Komplikationen



▼ Kardiovaskuläre Komplikationen



F. Netter  
C. Machado  
M.D.  
© IGM  
ILLUSTRATIONS

### Klinik

**Typ-I-Diabetes.** Die Patienten sind jung, meist zwischen 15 und 20 Jahre alt. Sie sind schlank, nicht selten untergewichtig. Relativ akut – häufig während oder kurz nach einer Infektion – kommt es zu:

- Polydipsie und Polyurie,
  - Müdigkeit, allgemeiner Schwäche,
  - Gewichtsabnahme,
  - Sehstörungen, Muskelkrämpfen,
  - Infektanfälligkeit und schlechter Wundheilung.
- Im Fall einer Ketoazidose sind außerdem abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, im schwersten Fall auch ein ketoazidotisches Koma möglich

**Typ-II-Diabetes.** Charakteristisch für den nicht insulinabhängigen Typ sind:

- Übergewicht in ca. 90% (Typ IIb),
  - Manifestation meist nach dem 40. Lebensjahr,
  - allmähliche Entwicklung der Symptome.
- Verschiedene Faktoren können die Manifestation eines Typ-II-Diabetes begünstigen:

- körperliche Inaktivität,
- Schwangerschaft,
- Lebererkrankungen,
- Endokrinerkrankungen wie Morbus Cushing, Akromegalie, Phäochromozytom oder Hyperthyreose,
- Stress,
- Medikamente.

**MODY.** Die Patienten sind meist jünger als 25 Jahre und weisen die Anzeichen eines mäßigen Diabetes auf, der nicht insulinabhängig ist und bei dem kein ketoazidotisches Koma auftritt.

**Gestationsdiabetes.** Er tritt in etwa 1–2% aller Schwangerschaften auf und ähnelt meist dem Typ-II-Diabetes. Bei der Mutter besteht dadurch ein erhöhtes Risiko für eine EPH-Gestose bzw. ein Hydramnion, beim Fötus für eine Makrosomie, Hypoglykämie und ein Geburtstrauma.

### Diagnostik

Die Diagnose eines Diabetes kann durch die typische Anamnese, die typischen klinischen Befunde und die Labordiagnostik gesichert werden. Bei jeder Diabetesdiagnose müssen auch die evtl. bereits aufgetretenen Komplikationen festgestellt werden.

**Körperliche Untersuchung.** Weil verschiedene Erkrankungen (mit den für sie typischen Symptomen) diabetogen wirken können (z. B. Lebererkrankungen, Endokrinerkrankungen), und weil Folgeerkrankungen bereits Symptome hervorrufen können, ist eine Vielzahl von Befunden möglich. Der Gefäßstatus als Indiz für die Folgeschäden des Diabetes (Mikroangiopathie) ist am besten am Augenhintergrund zu untersuchen; dabei sind insbesondere Mikroaneurysmen, Verfärbungen und fleckförmige Blutungen typisch.

**Labor.** Mehrere Methoden zum Nachweis der pathologischen Veränderungen sind möglich:

- der **Glucosespiegel** wird mehrfach beim nüchternen Patienten gemessen, und zwar im Kapillar- oder Venenblut; ein Wert von über 6,1 mmol/l (110 mg/dl) ist kontrollbedürftig,
- die Bestimmung der **Uringlucose** ist durch Teststreifen möglich, aber unsicher, da die Nierenschwelle für Glucose (normal bei Werten zwischen 150 und 180 mg/dl) pathologisch verändert sein kann,
- eine Bestimmung der **Ketonkörper** ist nur bei schwerer Stoffwechsellage indiziert; sie können im Urin und Plasma semiquantitativ nachgewiesen werden,
- glykiertes Hämoglobin ist ein guter Parameter zur Beurteilung der längerfristigen Stoffwechsellage; bestimmt wird – meist alle 3 Monate – das HbA<sub>1c</sub> aus venösem oder Kapillarblut; der Wert sollte unter 6,5% liegen,
- insbesondere beim Typ-I-Diabetes können Antikörper nachgewiesen werden (gegen Inselzellen, Insulin oder Glutamatdecarboxylase).

**Oraler Glucosetoleranztest (OGTT).** Dieser Test wird in Zweifelsfällen zur Abklärung eingesetzt: Mindestens 3 Tage vor dem Test sollten die Patienten sich kohlenhydratreich ernähren, 8–12 Stunden vor dem Test aber nüchtern bleiben. Dann trinken sie innerhalb von 5 Minuten 75 g Glucose als 25%ige Lösung. Der kapilläre Blutglucosewert wird 60 und 120 Minuten nach dem Trinken gemessen: Der Wert ist normal  $\leq 7,8$  mmol/l (140 mg/dl), pathologisch verändert bei 7,8–11,1 mmol/l (140–200 mg/dl) und manifest diabetisch  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl).



▲ Schweres Knöchelulkus und Lymphödem



▲ Typische Ulkuslokalisationen



▲ Puls der A. dorsalis pedis nicht tastbar



▲ Ausgedehnte Tinea pedis



▲ Interdigitalmykose und Fissuren unter den Zehen



▲ Onychomykose mit bröckeliger Nagelplatte und scharfen Nagelrändern

JOHN A. CRAIG AND  
D. M. MESSARO  
C. MACHADO  
© IGEN



▲ Zehengangrän



▲ Diabetischer Fuß mit vaskulären und neuropathischen Veränderungen



▲ Aortographie: Verschluss der linken A. iliaca beim Diabetiker

### Therapie

**Patientenschulung.** Die Diagnose „Diabetes“ bedeutet insofern einen Einschnitt für die Patienten, als sie ihre Ernährung (Diät, mehrere Mahlzeiten am Tag) und evtl. ihre Lebensweise (körperliche Bewegung, Fußpflege) umstellen müssen. Außerdem müssen sie evtl. mit Komplikationen (z. B. Hypoglykämie) umgehen lernen, mit Folgekrankheiten (Retinopathie, Neuropathie) leben und weitere Risikofaktoren (z. B. Alkohol, Rauchen) meiden. Im Fall einer medikamentösen Behandlung kommt die Selbstbestimmung des Blutzuckerwerts hinzu und evtl. der verantwortliche Umgang mit Insulin (Erlernen des geeigneten Spritz-Ess-Abstands, Verhalten in Ausnahmesituationen).

**Diät.** Insbesondere Übergewichtige Patienten sollten unbedingt kalorienreduziert essen. Der Kohlenhydratanteil der Nahrung sollte allen Diabetepatienten bekannt sein; dies umso mehr, wenn eine Insulintherapie notwendig ist. Es gelten folgende Regeln:

- Der Kohlenhydratanteil der Energiezufuhr sollte bei etwa 50% liegen. Für die Berechnung der Proteineinheiten (1 BE = 10–12 g Kohlenhydrate) gilt die Regel, dass die benötigte tägliche Kalorienmenge, geteilt durch 100, die maximale tägliche BE-Menge ergibt.
- Der Fettanteil sollte höchstens 30% der Energiezufuhr ausmachen, zu je 1/3 aufgeteilt in gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren.
- Der Proteinanteil der Energiezufuhr sollte ca. 10–20% ausmachen (bei bestehender Nephropathie eher weniger).
- Insgesamt ist die Verteilung der Mahlzeiten auf 3 kleine Haupt- und 3–4 Zwischenmahlzeiten günstig und vermindert das Risiko einer Hypoglykämie.

**Orale Antidiabetika.** Erst wenn Diät und ausreichende körperliche Bewegung den Blutzuckerspiegel nicht weit genug senken, sind Antidiabetika indiziert:

- Kohlenhydratresorptionshemmer: Sie hemmen die Aufnahme von Kohlenhydraten in den Körper und sind insbesondere bei starken postprandialen Blutzuckerspitzen indiziert. Sie eignen sich zur initialen medikamentösen Therapie.

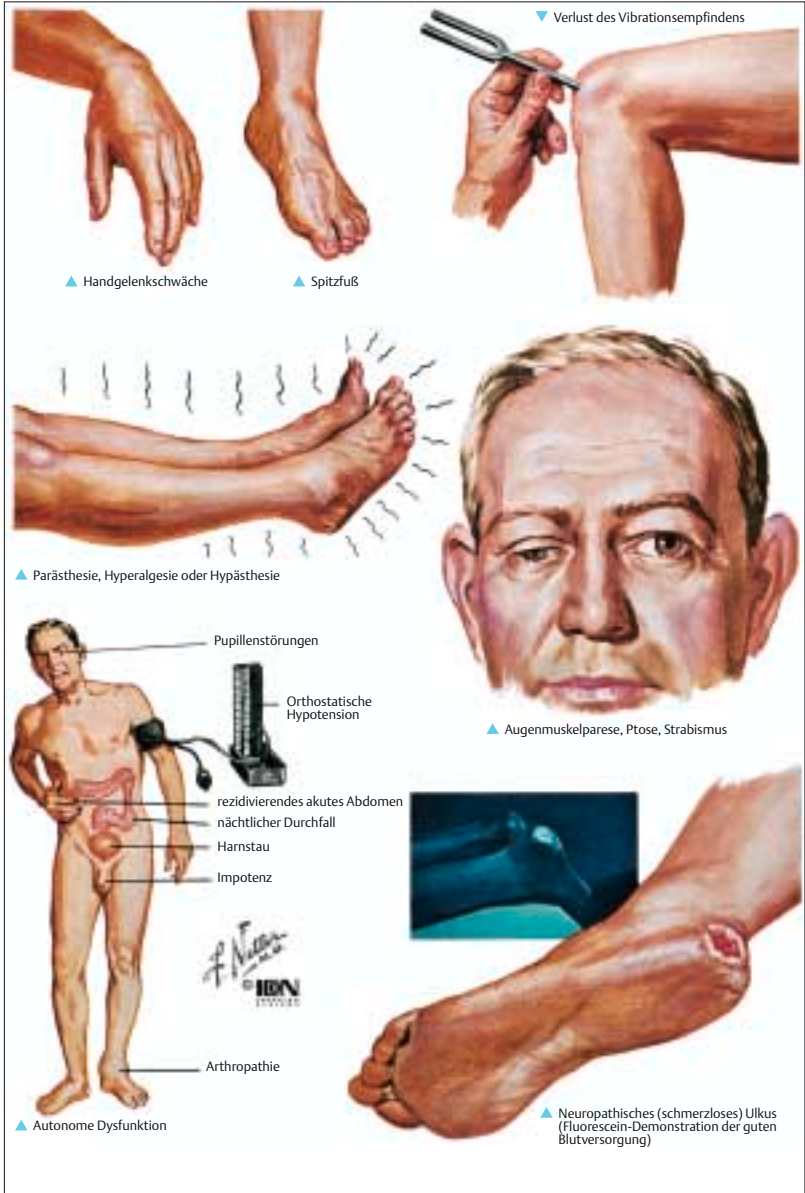
- Biguanide: Sie hemmen die hepatische Glucoseproduktion, verzögern die Aufnahme der Glucose im Darm und fördern die Verwertung der Glucose in der Zelle. Sie sind insbesondere bei adipösen Typ-II-Diabetikern indiziert.
- Sulfonylharnstoffe: Sie stimulieren die körpereigene Insulinsekretion und sind dementsprechend nur bei noch vorhandener Insulinproduktion indiziert. Sie stehen meist an letzter Stelle der oralen Medikation.

**Insulintherapie.** Sie ist beim Sekundärversagen der oralen Medikation, beim Typ-I-Diabetes und beim Gestationsdiabetes indiziert. Grundsätzlich gibt es Insuline vom Rind bzw. Schwein oder synthetische Humaninsuline, die heute am häufigsten verwendet werden. Nach ihrer Wirkdauer können sie eingeteilt werden in:

- kurz wirksame Insuline: Normalinsulin (früher Altinsulin) und Insulin-Analoga. Sie wirken bereits nach ca. 15–30 Minuten und haben eine Wirkdauer von 2–5 (Insulin-Analoga) bzw. 5–8 h (Normalinsulin),
- verzögert wirksame Insuline: Darunter fallen das Intermediär-Insulin, das Depot-Insulin und das Langzeitinsulin,
- Mischinsuline.

Die Insulinapplikation muss individuell optimiert werden, um das Ziel einer weitgehenden Normoglykämie zu erreichen:

- konventionelle Insulintherapie: Meist werden 2/3 der Insulindosis morgens und 1/3 abends appliziert. Der Tagesablauf muss dabei regelmäßig, die Nahrungsaufnahme auf meist 6 Mahlzeiten verteilt sein,
- intensivierte Insulintherapie: Das Basis-Bolus-Konzept beinhaltet 50% der Gesamt-Insulindosis als Basalrate (Intermediärinsulin, Aufteilung auf 2–4 Applikationen) und 50% als präprandialen Bolus (Normalinsulin) vor den Mahlzeiten,
- Insulinpumpentherapie: Sie ist bei Versagen der intensivierten Therapie indiziert; dabei wird kontinuierlich eine basale Insulinmenge abgegeben, deren Höhe der Tagesrhythmik angepasst ist; vor den Mahlzeiten wird jeweils ein zusätzlicher Bolus abgerufen.



### Definition

Biochemisch werden sehr ähnliche Peptidhormone in Hypophysenvorderlappen, C-Zellen der Schilddrüse, B-Zellen der Bauchspeicheldrüse, G-Zellen des Magens und enterochromaffinen Darmzellen gebildet. Die diese Hormone produzierenden Zellen entstammen der Neuralleiste und haben die Fähigkeit, Amine bzw. deren Vorstufen aufzunehmen und zu decarboxylieren („amine precursor uptake and decarboxylation“). Sie werden daher zum APUD-System gerechnet. Treten in mehreren der genannten Organe gleichzeitig Adenome oder Karzinome auf, die sowohl kausal als auch zeitlich voneinander unabhängig sein können, spricht man von multipler endokriner Neoplasie (MEN). Diese kommt familiär gehäuft vor und lässt sich in 2 Typen einteilen:

- MEN I: Hyperplasie bzw. Adenome der Nebenschilddrüse, Adenome des Hypophysenvorderlappens und Inselzelladenome oder -karzinome,
- MEN II: medulläres Karzinom der Schilddrüse, multiple Phäochromozytome, Hyperplasie bzw. Adenome der Nebenschilddrüse.

Das Insulinom tritt in 90% der Fälle solitär auf und ist in etwa 10% „Bestandteil“ einer MEN. Es ist insgesamt sehr selten und wird definiert als Adenom oder deutlich seltener auch Karzinom der B-Zellen des Pankreas, das Insulin (und/oder andere gastrointestinale Hormone) produziert und dabei nicht durch den Blutglucosespiegel beeinflusst wird.

### Klinik und Diagnostik

**Symptomatik.** Die durch das übermäßig vorhandene Insulin verursachten Symptome einer Hypoglykämie wurden vor der Entdeckung der Insulinwirkung (1921) einer Neurasthenie, Epilepsie oder Psychose zugeordnet. Typische Symptome sind:

- Hypoglykämien nach längerer Nahrungskarenz (z. B. nachts oder morgens) oder nach stärkerer körperlicher Anstrengung.
- Bei den hypoglykämischen Symptomen dominieren die neuroglykopenischen, d. h. es kommt zu Verwirrtheit, auffälligem Verhalten, Koma oder Krämpfen. Aber auch Magen-Darm-Krämpfe sind möglich.

- Whipple-Trias: Damit wird das gleichzeitige Auftreten hypoglykämischer Symptome (z. B. morgendliche Magen-Darm-Beschwerden), einer Erniedrigung der Blutglucose und das Verschwinden der Symptome nach Glucosegabe bezeichnet.

Die Symptome sollen beim Karzinom stärker ausgeprägt sein und häufiger auftreten als beim Adenom.

**72-h-Fastentest.** Um die Diagnose zu bestätigen, wird stationär ein 72-h-Fastentest durchgeführt. Dabei bleiben die Patienten über volle 3 Tage nüchtern und sollen viel trinken (2–3 l Mineralwasser täglich). Alle 4–6 Stunden werden die Spiegel von Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Pro-Insulin bestimmt. Kommt es zu hypoglykämischen Symptomen, und liegt der Blutzuckerwert unter 45 mg/dl, oder liegt er bei 2 aufeinander folgenden Messungen unter 40 mg/dl, wird der Test abgebrochen. Sonst sprechen ein Endwert von weniger als 45 mg/dl bei gleichzeitigem Insulinwert von mehr als 6 mU/l für ein Insulinom.

**Lokalisationsdiagnostik.** Mithilfe der Sonographie, CT und MRT kann die pathologische Veränderung im Pankreas nachgewiesen werden. Die Inselzelladenome sind dabei in aller Regel zwischen 0,5 und 2 cm groß und können multipel auftreten. Die Karzinome sind meist etwas größer.

### Therapie und Prognose

Akute hypoglykämische Zustände müssen schnell durch eine intravenöse Glucosezufuhr therapiert werden.

Langfristig sollte der Tumor reseziert werden. Eine medikamentöse Therapie ist beim Adenom nur indiziert, wenn der Patient inoperabel ist oder ein Tumor nicht nachgewiesen werden kann. Beim metastasierenden Insulinom kann eine Therapie mit Streptomycin und 5-Fluoruracil indiziert sein.

Das Inselzellkarzinom metastasiert frühzeitig, am häufigsten in die Leber.

