

Labordiagnostik

- 2.1 **Blutzucker – 6**
- 2.2 **Oraler Glukosetoleranztest (OGTT) – 6**
- 2.3 **Blutzucker im venösen und kapillären Blut – 8**
- 2.4 **Messungen der Sekretionskapazität – 8**
- 2.5 **HbA_{1c} – 9**
- 2.6 **Fructosamin – 11**
- 2.7 **Mikroalbuminurie – 11**
- 2.8 **Nierenfunktionsprüfung – 12**
- 2.9 **Hochsensitives C-reaktives Protein – 13**
- 2.10 **NT-proBNP – 13**
- 2.11 **Weitere Diagnosemethoden – 14**
- 2.12 **Harnzucker – 14**

2.1 Blutzucker

Der Diabetes mellitus ist eine Volkskrankheit. Somit ist ein regelmäßiges Screening auf der Basis qualitätskontrollierter Blutglukosemessungen unter ambulanten und auch stationären Bedingungen angezeigt.

Der wichtigste Parameter zur Diagnose des D. m. ist der Blutzucker (BZ).

Die Normwerte und pathologischen Werte sind in ■ Tab. 2.1 aufgeführt. Sie beziehen sich auf venöses Plasma oder kapilläres Vollblut. Kapilläres Vollblut spielt heute bei der Diagnostik keine Rolle mehr.

■ 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 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$,
- erstgradig Verwandter mit Diabetes mellitus,
- Geburt eines Kindes mit Makrosomie ($>4000 \text{ g}$),
- Gestationsdiabetes, habituelle Aborte in der Anamnese, Frauen mit polyzystischen Ovarien,
- arterielle Hypertonie,
- makrovaskuläre Erkrankungen (z.B. KHK, Z.n. Myokardinfarkt, pAVK, Schlaganfall,
- Dyslipidämie mit HDL-Erniedrigung und/oder Triglyzeriden $\geq 250 \text{ mg/dl}$ [$2,85 \text{ mmol/l}$],
- Albuminurie,
- bei zurückliegenden Untersuchungen gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchtern-glukose (z.B. während eines Infektes, eines Myokardinfarktes, einer Intervention mit BZ-Erhöhung im Postaggressionsstoffwechsel),
- Bevölkerungsgruppe mit besonders erhöhter Diabeteswahrscheinlichkeit (z.B. Schwarze, Asiaten, Araber, Polynesier).

■ Labordiagnostik

Zur Labordiagnostik gilt folgende Vorgehensweise als sinnvoll:

- Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle dürfen nur qualitätskontrollierte Verfahren zur Glukosebestimmung eingesetzt werden (Ausnahme: BZ-Selbstbestimmungen des Patienten; ► Abschn. 2.3).
- 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, internationalen Einheiten in mmol/l haben sich in Deutschland nicht allgemein durchgesetzt. Große Kliniken und große Labors geben jedoch die Werte mitunter nur in mmol/l an. Es gilt:

- $100 \text{ mg/dl BZ} = 5,6 \text{ mmol/l BZ}$,
- $18,0 \text{ mg/dl BZ} = 1,0 \text{ mmol/l BZ}$.

2.2 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der OGTT ist ein weiterer wichtiger Suchtest, der die Nüchternglukosemessung 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 oralen Glukosetoleranztest nach WHO

Testdurchführung am Morgen:

- nach 10–16 Stunden Nahrungs- und Alkoholkarenz;
- nach einer mindestens dreitägigen kohlenhydratbetonten Ernährung (mehr als $150 \text{ g Kohlenhydrate pro Tag}$);
- im Sitzen oder Liegen, keine Muskelanstrengung; nicht rauchen vor oder während des Tests.

Zum Zeitpunkt 0 Minuten:

- Trinken von 75 g Glukose oder einer äquivalenten Menge an hydrolysierten Stärke in $250\text{--}300 \text{ ml}$ Wasser innerhalb von 5 Minuten;
- Kinder $1,75 \text{ g/kg KG}$ (maximal 75 g Glukose);

■ **Tab. 2.1** Normwerte und pathologische Nüchternglukosewerte nach Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft (12/2005)

Regelhafte Glukosewerte		
Plasma, venös	<100 mg/dl	<5,6 mmol/l
Vollblut kapillär (hämolysiert)	<90 mg/dl	<5,0 mmol/l
Gestörte Nüchternglukose (IFG)		
Plasma, venös	≥100 mg/dl / <126 mg/dl	≥5,6 mmol/l / <7,0 mmol/l
Vollblut kapillär (hämolysiert)	≥90 mg/dl / <110 mg/dl	≥5,0 mmol/l / <6,1 mmol/l
Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus ^a		
Plasma, venös	≥126 mg/dl	≥7,0 mmol/l
Vollblut kapillär (hämolysiert)	≥110 mg/dl	>6,1 mmol/l
^a Sofern keine ausgeprägte Hyperglykämie mit metabolischer Dekompensation vorliegt, ist die Diagnose durch Messung an einem anderen Tag zu bestätigen		

■ **Tab. 2.2** Blutzuckerwerte zur Beurteilung des OGTT

Regelhafte Glukosewerte nach 2 Stunden		
Plasma, venös	<140 mg/dl	<7,8 mmol/l
Vollblut kapillär (hämolysiert)	<140 mg/dl	<7,8 mmol/l
Gestörte Glukosetoleranz (IGT) nach 2 Stunden		
Plasma, venös	≥140 mg/dl / <200 mg/dl	≥7,8 mmol/l / <11,1 mmol/l
Vollblut, kapillär (hämolysiert)	≥140 mg/dl / <200 mg/dl	≥7,8 mmol/l / <11,1 mmol/l
Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus		
Plasma, venös	≥200 mg/dl	≥11,1 mmol/l
Vollblut kapillär (hämolysiert)	≥200 mg/dl	>11,1 mmol/l

- Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten; zur Diagnostik des Gestationsdiabetes auch Blutentnahme nach 60 min;
- sachgerechte Probenaufbewahrung und -verarbeitung.

Auf die Einnahme kontrainsulinärer Medikamente (Prednisolon, L-Thyroxin, Betamimetika, Progesteron u.a.) sollte am Morgen vor dem Test verzichtet werden. Der OGTT ist kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption, oder wenn bereits eine erhöhte Nüchternglukose (Plasmaglu-

kose ≥126 mg/dl) oder zu einer beliebigen Tageszeit eine Blutglukose von ≥200 mg/dl (≥11 mmol/l) gemessen und damit ein Diabetes mellitus bereits belegt wurde. Es gelten die in ■ Tab. 2.2 genannten Werte zur Beurteilung des OGTT. Der OGTT kann falsch-negativ sein, also unauffällig trotz bestehendem D. m. bei allen Arten von Resorptionsstörungen, bei Reduktionsdiät sowie körperlicher Arbeit vor dem OGTT.

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 ► Kap. 9), eines D. m. Typ 1 oder sekundärer Hyperglykämien.

Mit der erfolgreichen Behandlung sekundär bedingter Hyperglykämien oder eines metabolischen Syndroms klingt die damit verbundene Insulinresistenz ab, und die gestörte Glukosetoleranz kann sich wieder normalisieren. Es bleibt jedoch die Neigung zu erneuten Entgleisungen, weswegen im weiteren Verlauf jährliche Überprüfungen erfolgen sollten. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch auch, dass eine Blutzuckererhöhung im Rahmen von Stress (z.B. Myokardinfarkt, Infektionen), Schwangerschaft, Traumata und Postaggressionsstoffwechsel erhebliche prognostische Bedeutung bezüglich eines anhaltend gestörten Glukosestoffwechsels aufweist. Der OGTT ist also eine sinnvolle diagnostische Maßnahme, ebenso wie die OGTT-Verlaufskontrolle.

2.3 Blutzucker im venösen und kapillären Blut

In der klinischen Praxis spielen die Differenzen aus venösem Plasma oder kapillärem Vollblut (~11%) bei der BZ-Kontrolle zur Therapieüberprüfung keine entscheidende Rolle, zumal die Abweichung durch Messfehler ebenfalls bei 10–20% liegt. Zur Therapieprüfung stehen eine Vielzahl handelsüblicher Blutzuckermessgeräte zur Verfügung. Die Werte im Serum sind höher als im Vollblut, da die intrazelluläre Glukosekonzentration geringer ist. Kapilläres Vollblut spielt heute bei der Diagnostik keine Rolle mehr.

Für die Diagnostik des Diabetes mellitus wird der Blutzucker im venösen Plasma mit qualitätskontrollierten Laborverfahren bestimmt. Dabei ist zu beachten, dass die Blutglukosemessung umgehend erfolgen sollte. Bei der Versendung von Blutproben an ein auswärtiges Labor kommt es in Abhängigkeit von der Zeitverzögerung durch Glykolyse und Gerinnung zur Messung falsch-niedriger Werte. In einem solchen Fall müssen Glykolysehemmer (Citrat/Citratpuffer und NaF) sowie Gerinnungshemmer (EDTA oder Heparin) hinzugegeben werden.

Bei der Bestimmung der Blutglukose sollten folgende Bedingungen in der präanalytischen Phase beachtet werden:

- **Kapillarblut: sofort hämolysieren/entleeren**
- Venöses Vollblut: Natrium-Fluorid-Röhrchen**
- Serum: sofort nach Gerinnung abseren**

Für die Blutzuckermessung aus diagnostischen Gründen dürfen nur qualitätskontrollierte Messverfahren eingesetzt werden.

Die zur Blutzuckerselbstkontrolle eingesetzten BZ-Messgeräte sind für die 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 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 Zweifelsfall 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 Stimulationssteste 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 hat 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 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 Nüchternglukose oder aber der Blutzuckerwert nach 2 h in der OGTT die Kategorisierung der Stoffwechselstörung.

Eine maximale Stimulation der Betazelle führt zur vermehrten Proinsulinausschüttung, sodass ein im Verhältnis zum Insulin erhöhter Proinsulinanteil Hinweis auf eine β -Zell-Versagen beim Diabetes mellitus Typ 2 ist.

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 im Nüchternzustand und insbesondere nach einer Stoffwechselbelastung eine bessere Information zur Sekretionsleistung der β -Zellen. 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 Frage-

stellung kann in der sog. Honeymoon-Periode beim Typ-1-Diabetes oder beim Sekundärversagen unter oralen Antidiabetika wichtig sein (► Kap. 6 und ► Kap. 8). Zur Differenzialdiagnose kann die C-Peptid-Bestimmung bei folgenden klinischen Krankheitsbildern herangezogen werden:

- Jüngere Typ-2-Diabetiker
- LADA-Diabetes (autoimmun verursachter Insulinmangeldiabetes der verzögert auftritt – bevorzugt in der 3.–4. Lebensdekade)
- Insulinom (häufigste hormonaktive Tumor der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse der aufgrund seiner Insulinproduktion häufig zu Hypoglykämien führt)

In Einzelfällen kann die C-Peptid-Bestimmung auch zum differenzierten Einsatz von Medikamenten wie DPP4-Hemmer und GLP-Analoga notwendig sein, die eine sekretorische Restkapazität erforderlich machen.

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. Die Bestimmung der Sekretionskapazität ist mitunter hilfreich. Sie gehört aber nicht zur Routinediagnostik, sondern ist speziellen wissenschaftlichen und klinischen Fragestellungen vorbehalten, u. a. bei der Diagnostik von Sekretionskapazität, Hypoglykämien oder Insulinomen (► Kap. 9).

2.5 HbA_{1c}

Das glykierte Hämoglobin in den Erythrozyten stellt heute das wichtigste Maß für die Qualitätsbeurteilung der Blutzuckereinstellung der letzten zwei Monate dar (Erythrozytenlebensdauer 110–120 Tage). Für ein Monitoring der

Glukosestoffwechsellaage und Güte der Therapieeinstellung ist eine vierteljährliche Bestimmung des HbA_{1c} -Wertes sinnvoll.

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. Seit vielen Jahren steht eine Referenzmethode zur HbA_{1c} -Bestimmung zur Verfügung, und es erfolgen regelmäßig Ringversuche im Rahmen der Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Referenzmethode der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [IFCC]).

Zur HbA_{1c} -Bestimmung werden unterschiedliche Methoden eingesetzt, wobei insbesondere immunologische Testverfahren zur Anwendung kommen. Daher können Referenzbereiche je nach Bestimmungsmethode von Labor zu Labor variieren und müssen bei der Beurteilung der HbA_{1c} -Werte Berücksichtigung finden. Aus einer gewissen Tradition heraus werden die Ergebnisse der HbA_{1c} -Messung in Prozent angegeben (wir folgen in diesem Buch ebenfalls den traditionellen Angaben). Dazu werden die HbA_{1c} -Ergebnisse auf das in dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) eingesetzte chromatographische Verfahren gemäß dem NGSP-Protokoll (National Glycohemoglobin Standardization Program) bezogen.

Merke

Normwerte für das HbA_{1c} nach NGSP: 4–6% des Gesamt-Hämoglobins (nach Loteo: $\geq 6,5\%$ = Diabetes)

Normwerte für das HbA_{1c} nach IFCC: 28–38 mmol/mol (nach Loteo: ≥ 48 = Diabetes)

Zur Interpretation des HbA_{1c} -Wertes muss angeführt werden, dass der Referenzbereich für Nicht-Diabetiker zwischen 4 und 6% je nach Laborrange liegt. Eine Ausschlussdiagnose eines DM durch einen normalen HbA_{1c} ist nicht zulässig, da auch bei normalem HbA_{1c} ein DM existent sein kann!

Fehlerquellen bei der HbA_{1c} -Messung können durch eine pathologisch veränderte Lebensdauer der Erythrozyten entstehen. Eine hämolytische Anämie mit verkürzter Erythrozytenlebensdauer führt zu falsch-niedrigen HbA_{1c} -Bestimmungen, verlängerte Lebensdauer zu falsch-hohen HbA_{1c} -Werten. Auch Hämoglobinopathien (HbF, HbS

u.a.) und eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz können zu falsch-hohen Messungen führen.

Verschiedene Krankheitsbilder führen zu falsch-hohen oder falsch-niedrigen HbA_{1c} -Werten:

- Falsch-hoch wird der HbA_{1c} -Wert bei Eisenmangelanämie gemessen, da in diesem Fall der Abbau der Erythrozyten verlangsamt ist.
- Falsch-niedrige Werte können bei hämolytischer Anämie durch Zerstörung der Erythrozyten bei Erbkrankheiten (z.B. Thalassämie), Infektionen, chronischer Niereninsuffizienz und erhöhter Neusynthese von Erythrozyten darstellbar sein. Der HbA_{1c} ist auch verändert nach Bluttransfusionen oder einem stärkeren Blutverlust infolge eines Traumas. Hemmung der Glykierung durch Vitamin C und Vitamin E.
- Schwangerschaft und Lebererkrankungen beeinflussen ebenfalls den HbA_{1c} -Wert.

Folgende Nahrungsformeln zur Umrechnung werden angegeben:

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) in mmol/mol Hb} \\ = (\text{HbA}_{1c} \text{ [NGSP] in \%} - 2,15) / 0,0915$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) in \%} \\ = (\text{HbA}_{1c} \text{ [IFCC] mmol/mol Hb} \times 0,0915) \\ + 2,15$$

Annäherungsformel um den HbA_{1c} in Blutzucker mg/dl auszurechnen:

$$\text{HbA}_{1c} \times 30 - 60 \\ = \text{durchschnittlicher BZ der letzten} \\ 2-3 \text{ Monate}$$

Der Zielwert für eine gute Blutzuckereinstellung ist ein $\text{HbA}_{1c} +1\%$ 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-Diabetespatienten nur niedriger, wenn dies nicht durch häufigere Hypoglykämien erkaufte wird.

Die Beurteilung der Stoffwechselgüte darf aber nicht nur durch die HbA_{1c} -Bestimmung allein erfolgen, sondern bedarf immer der Beurteilung der Blutzuckerprofile. Beispielsweise kann eine instabile Glukosestoffwechsellaage mit starken Blutzuckerschwankungen verbunden sein, mit ausgeprägten Hyperglykämien und einer Adaptation an sehr niedrige Werte. Dies kann einen relativ guten HbA_{1c} -Wert vortäuschen.

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, sodass 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.

Das Fructosamin spielt daher in der klinischen Praxis nur eine sehr untergeordnete Rolle und gehört nicht zur Routinediagnostik. Es ist lediglich dann sinnvoll, wenn eine HbA_{1c} -Bestimmung nicht verwertbar oder nicht zulässig ist.

➤ **Der Normwert für Fructosamin ist 200–285 $\mu\text{mol/l}$.**

2.7 Mikroalbuminurie

Die Bestimmung der Albuminausscheidung ist der wichtigste Parameter, um frühe Stadien einer diabetischen Nephropathie zu klassifizieren, und somit ein entscheidender Screeningparameter in der Verlaufskontrolle. Bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes sollte das jährliche Screening mit Diagnosestellung begonnen werden, bei Typ-1-Patienten spätestens fünf Jahre nach Diagnosestellung, für

Kinder ist mit Einsetzen der Pubertät (>11. Lebensjahr) die Testung zu fordern.

Normwerte der Albuminunausscheidung

Norm bei 24 h Urinsammlung: <30 mg/Tag

Im Morgenurin: <20 mg/l

Bezug auf Urin-Kreatinin:

- Frauen: <30 mg/g U-Kreatinin
- Männer: <20 mg/g U-Kreatinin

Konzentrationsmessung bei Kindern, bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche: <20 mg/l

Definition der Mikroalbuminurie

Bei 24-h-Urinsammlung: 30–300 mg/Tag

Im Morgenurin: 20–200 mg/l

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

Zur Diagnosestellung einer diabetischen Nephropathie wird der Nachweis von mindestens 2 Albuminausscheidungsraten im ersten Morgenurin im Mikroalbuminbereich gefordert, die im Abstand von 2–4 Wochen gemessen werden (= persistierende Mikroalbuminurie). Idealerweise sollte bei der Messung aus dem Spontanurin der erste Morgenurin verwendet werden. Hierzu können geeignete Schnelltests in Form von Teststreifen (Micraltest II®, Micralbu-Stix®) verwendet werden. Sollte nur eine der beiden Messungen negativ ausfallen, so ist eine dritte Messung mit einer laborchemischen Methode erforderlich. Für Albuminkonzentrationen unter 200 mg/dl sind laut Empfehlungen der DDG der Micraltest 2 und der Mikroalbu-Stix geeignet. Zur zweiten Kontrolle bei erhöhten Werten sollte eine laborchemische Methode zur Graduierung der Albuminkonzentration benutzt werden.

➤ **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 Schnelltests ist möglich.

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 oder AT₁-Blocker, sowie an eine Optimierung der Blutfette (► Kap. 19).

Neben der jährlichen Untersuchung auf Mikroalbumine ist es notwendig, die GFR (s.u.) zu bestimmen, da auch Patienten ohne Albuminurie bereits im Rahmen einer ischämischen Nephropathie eine eingeschränkte Nierenfunktion zeigen.

»Falsch-positiv« bzw. aus anderen Gründen positiv ist der Test unter folgenden Konstellationen: Harnwegsinfekte, andere Infekte, Fieber, Hypertonie, körperliche Anstrengung, Herzinsuffizienz, entgleister BZ, Nierenerkrankungen (Ischämie, Nephritiden etc.), vaginaler Ausfluss oder eine Periodenblutung innerhalb der letzten drei Tage. Diese Ursachen einer Proteinurie sollten deshalb differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

Ein jährliches Screening auf Mikroalbuminurie ist auch hinsichtlich der Risikostratifizierung kardiovaskulärer Ereignisse sinnvoll, da sie als Prädiktor koronarvaskulärer Komplikationen eine Rolle spielt. Weisen Diabetiker eine Albuminausscheidung auf, so ist das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben, gegenüber D.m. ohne Albuminausscheidung um 2,4-fach erhöht. Ein Nachweis von Mikroalbuminen erhöht auch ohne bestehenden D.m. das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Hypertonikern sowie das Risiko, an einer venösen Thrombose oder Demenz zu erkranken.

2.8 Nierenfunktionsprüfung

Bei einer Nierenfunktionsstörung kommt es zur Reduktion der renalen Exkretion von Arzneimitteln sowie der jeweiligen Metaboliten. Dabei sind zwei Faktoren wichtig:

- eine verminderte glomeruläre Filtration und
- eine gestörte tubuläre Sekretion.

Entscheidend ist daher bei länger bestehendem Diabetes die Verlaufsbeobachtung der Nierenfunktion, denn zahlreiche Medikamente können bei Funktionsstörungen kumulieren; zusätzlich kann durch eine verminderte Glukoneogenese die Empfindlichkeit gegenüber jeder blutzuckersenkenden Medikation erhöht werden. Grundsätzlich sollten ab einer GFR zwischen 30–60 ml/min z. B. Sulfonylharnstoffe nur noch eingesetzt werden, wenn diese zwingend erforderlich sind. In besonderem Maße besteht eine Gefährdung durch Röntgenkontrastmittel, wenn die GRF unter 60 ml/min liegt.

Zur raschen Abschätzung der GFR in der klinischen Praxis bieten sich zwei Verfahren an:

- die vereinfachte MDRD-Formel (MDRD = Modified Diet in Renal Diseases), die auf dem Kreatininwert im Blut basiert, oder
- die Bestimmung von Cystatin C, ebenfalls durch Einsatz einer Schätzformel.

Diese Verfahren basieren auf einer einfachen Bestimmung und vermeiden die im klinischen Alltag häufig fehlerbehaftete 24-stündige Sammelperiode des Urins.

In die **gekürzte MDRD-Formel** – Anwendung bei Nierengesunden nicht empfohlen – gehen das Serum-Kreatinin, das Alter und das Geschlecht ein.

$$\begin{aligned} \text{Frauen: GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} \\ &= 186 \times (\text{S-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \\ &\quad \times 0,742 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Männer: GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} \\ &= 186 \times (\text{S-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \end{aligned}$$

Alternativ kann die GFR durch die **CKD-EPT-Formel** berechnet werden. Diese Formel hat einen Vorteil gegenüber der MDRD-Formel im Übergang von normaler zur beginnenden Niereninsuffizienz.

Zur Abschätzung der GFR kann alternativ zum Serum-Kreatinin auch das **Cystatin C** bestimmt werden. Die Serumkonzentration von Cystatin C, einem Cystein-Protease-Inhibitor, welches in allen menschlichen Zellen synthetisiert wird, bindet nicht an Plasmaproteine, wird glomerulär filtriert und nicht tubulär sezerniert oder rückresorbiert, hängt

somit ausschließlich von der glomerulären Filtrationsleistung der Niere ab. Bei einer verminderten GFR (<70–80 ml/min) ist es vermehrt im Blut messbar, es steigt deutlicher als das Kreatinin an.

Normwerte:

- Männer: 0,50–0,96 mg/l
- Frauen: 0,57–0,96 mg/l

Mittels einer **Schätzformel** wird der GFR errechnet:

GFR (ml/min) = 74,835: Cystatin C (mg/l)1,333

Vorteile der Cystatin-C-Bestimmung gegenüber der Kreatininbestimmung

- Geringer Einfluss von Muskelmasse (Kinder, Senioren), Geschlecht und Fleischkonsum
- Größere Sensitivität im »kreatininblinden« Bereich bei einer GFR zwischen 40 und 80 ml/min
- Keine Störung wie bei der Jaffe-Reaktion, nach der Kreatinin bestimmt wird, durch ASS, Cephalosporine und Bilirubin

Die angeführten Schätzformeln können aus dem Netz heruntergeladen werden, z.B. National Kidney Disease Education Program, Information for health professionals: http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/gfr_faq.htm.

2.9 Hochsensitives C-reaktives Protein

CRP ist ein sensibler, sog. unspezifischer Entzündungsparameter, der zur Beurteilung des Schweregrades und eines Therapieerfolgs bei entzündlichen Erkrankungen herangezogen werden kann.

Das hochsensitive C-reaktive Protein hat seine Bedeutung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Je höher das hsCRP, desto höher das Risiko für vaskuläre Ereignisse; es besteht offenbar eine lineare Beziehung zwischen dem CRP-Spiegel und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Ein erhöhtes hsCRP (> 3 mg/l)

zeigt dabei verlässlich eine bestehende niedrig-aktive, chronisch verlaufende Entzündungsreaktion an, die z. B. durch die einen erhöhten Blutzucker und/oder Dyslipidämie unterhalten wird und zur fortschreitenden Arteriosklerose führt.

Patienten mit Persistenz eines erhöhten hsCRP sollten insbesondere konsequent nach Zielkriterien therapiert werden. Eine Verlaufskontrolle bei erhöhten Werten wird empfohlen, um kurzzeitige CRP-Anstiege auszuschließen.

Bewertung des kardiovaskulären Risikos mittels hsCRP

- hsCRP-Wert < 1,0 mg/l: geringes Risiko
- hsCRP zwischen 1,0–3,0 mg/l: mäßiges Risiko
- hsCRP > 3,0 mg/l: hohes Risiko

CAVE: MODY-Patienten (HNF1α-Mutationen) zeigen falsch-niedrige CRP-Werte.

2.10 NT-proBNP

Natriuretische Peptide und deren N-terminale Prohormone sind spezifische Marker sowohl einer systolischen als auch einer diastolischen kardialen Funktionsstörung, die besonders häufig bei Diabetespatienten nachweisbar ist. Der Parameter ist hilfreich in der Notfalldiagnostik zum Ausschluss der Herzinsuffizienz. Bei einem NT-proBNP-Wert unterhalb des Cut-off von 125 pg/ml kann eine linksventrikuläre Dysfunktion trotz vorliegender Verdachtssymptomatik (wie z. B. einer Dyspnoe) ausgeschlossen werden. Der NT-proBNP-Spiegel steigt mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz und ist ein guter Parameter im Therapiemonitoring. Zusätzlich besitzt der Parameter additive prognostische Information für eine erhöhte Mortalität, die unabhängig ist von bekannten Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, familiärer KHK-Belastung, KHK-Schweregrad, Hypertonie, Diabetes, Rauchen oder auch Lipidspiegel.

Normwerte:

Frauen/Männer: **NT-proBNP** unter 125 pg/ml zum Ausschluss einer manifesten Herzinsuffizienz

2.11 Weitere Diagnosemethoden

Urinstix auf Ketonkörper Er sollte ab einem BZ von 240 mg/dl (13 mmol/l) 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 ggf. nur leicht erhöht, möglich ab 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Misst man vor einer körperlichen Belastung (z.B. Sport) einen überhöhten BZ (>240 mg/dl [13,0 mmol/l]), so misst man unbedingt Ketonkörper. Ist der Urin auf Ketonkörper positiv, so stellt man die körperliche Belastung zurück, bis das Insulin wirkt und der Stoffwechsel sich wieder normalisiert hat.

Sinnvoll ist der Urinstix auf Ketonkörper auch im Rahmen der Betreuung von vor allem übergewichtigen Gestationsdiabetikerinnen. Hier sollten keinesfalls Ketonkörper nach Nahrungsumstellung mit Kohlenhydratrestriktion nachweisbar sein, da dies unmittelbare fetale Schädigungen nach sich ziehen kann.

Weitere Informationen zur Diagnostik sind in anderen Kapiteln zu finden:

- Ketonkörper, Blutgasanalyse, Laktat und Elektrolyte: ► Kap.12 (Ketoazidose) und ► Kap. 13
- Laktat: ► Kap. 15 (Laktatazidose)
- Blutfette: ► Kap. 19 (Fettstoffwechselstörungen)
- Autoimmunantikörper und HLA-Bestimmung zur Diagnostik des D. m. Typ 1: ► Kap. 4

Welche Laborwerte sollten bei Verdacht auf neu manifestiertem Typ-1-Diabetes bestimmt werden?

- BZ, HbA_{1c}
- BB, TSH, GGT, GOT, GPT, Amylase, Lipase, Kreatinin mit GFR,
- Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride,
- C-Peptid, ICA, GAD-AK ZnT8-AK (IA-2-AK, IA-AK nur bei Patienten vor dem 10. Lebensjahr),
- Urinstatus.

Welche Laborwerte sollten bei Verdacht auf neu manifestiertem Typ-2-Diabetes bestimmt werden?

- BZ, HbA_{1c}, GAD-AK
- BB, TSH, GGT, GOT, GPT, Kreatinin mit GFR
- Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride
- Urinstatus, Mikroalbumine im Urin

Welche Laborwerte sollten regelmäßig kontrolliert werden?

- BZ mit Profilmessung: je nach Therapieplan täglich oder wöchentlich
- alle 3 Monate: HbA_{1c}
- alle 12 Monate: BB, TSH, GGT, GOT, GPT, Kreatinin mit GFR, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Urinstatus, Mikroalbumine im Urin (bei D.m. Typ 1 etwa 5 Jahre nach Manifestation)

Welche Laborwerte sollten bei unklaren Blutzuckerschwankungen oder deutlichen Blutzuckererhöhungen durchgeführt werden?

- Zum Ausschluss von Infektionen BB, BKS, CRP, Urinstatus
- Zum Ausschluss einer Pankreatitis: Amylase, Lipase, CRP, BB
- Zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz: NT-pro BNP
- Zum Ausschluss einer Hyper- oder Hypothyreose: TSH, fT3, fT4
- Zur Abklärung einer NASH-Steatohepatitis: GGT, GOT, GPT
- Cortisol im Serum/Urin: Hypercortisolismus?

2.12 Harnzucker

Bei Blutzuckerkonzentrationen oberhalb der sogenannten Nierenschwelle von 160–180 mg/dl (ca. 9–10 mmol/l) wird Glukose über die Niere ausgeschieden und ist im Urin messbar. Die Uringlukosemessung detektiert Blutglukosekonzentrationen oberhalb der Nierenschwelle seit der letzten Harnblasenentleerung. Sie ist damit zwar ein leicht bestimmbarer und preiswerter Parameter, aber bezüglich der Stoffwechselsituation auch recht ungenau. Zur Steuerung einer Insulintherapie

Diabetes-Handbuch

Hien, P.; Böhm, B.; Claudi-Böhm, S.; Krämer, C.; Kohlhas, K.

2013, XIX, 285 S. 19 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-642-34943-0