

Aus der III. Medizinischen Abteilung des  
Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen  
Chefarzt Prof. Dr. Dietrich Hepp

# Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ LADA- Unterscheidung anhand klinischer Kriterien

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Florian Hall

aus

München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. D. Hepp

\_\_\_\_\_

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Landgraf

\_\_\_\_\_

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Rolf Renner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2003

**Meinen Eltern  
und meiner Oma**

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Methodik	3
2.1 Patientenkollektiv	3
2.2 Untersuchungsablauf, Befunddokumentation, Definitionen	3
2.3 Laborchemische Bestimmungen	5
2.4 Statistische Auswertungen	8
3. Ergebnisse	9
3.1 Antikörperstatus	9
3.2 Allgemeine Angaben	9
3.3 Body-Mass-Index	10
3.4 Symptome bei Manifestation	10
3.5 Diabetische Folgekrankheiten	11
3.6 Arterieller Hypertonus	13
3.7 Makroangiopathie	13
3.8 Hypoglykämien und Blutzuckerinstabilität	14
3.9 Therapie	15
3.10 Familienanamnese	16
3.11 Laborwerte	17
4. Diskussion	20
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	37

# 1. Einleitung und Problemstellung

Den beiden Haupttypen des Diabetes mellitus, Typ 1 und Typ 2, liegen unterschiedliche Krankheitsmechanismen zugrunde.

Insulinresistenz und Insulinsekretionsdefizit führen auf Grund einer genetischen Disposition zum Diabetes mellitus Typ 2. Zunächst wird die Insulinresistenz der Muskel- und der Leberzellen durch eine Insulin-Mehrsekretion kompensiert. Im nachfolgenden Stadium der pathologischen Glukosetoleranz, das der Zuckerkrankheit vorausgeht, sind die Insulinspiegel maximal. Mit dem Einbruch der ersten raschen Phase der postprandialen Insulinsekretion kommt es zum Diabetes mellitus. Die pathologische Glukosetoleranz und der Diabetes mellitus treten häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms in Erscheinung, zu dem Glukoseintoleranz, arterieller Hypertonus, Adipositas (bevorzugt zentrale Adipositas), Dyslipidämie (hohe Triglycerid-, erniedrigte HDL-Konzentration) und Hyperkoagulabilität gehören. Dabei ist jede einzelne Komponente des metabolischen Syndroms durch Insulinresistenz gekennzeichnet [33].

1965 entdeckte der Pathologe W. Gepts das histopathologische Korrelat des Typ 1 Diabetes, eine lymphozytäre Infiltration der  $\beta$ -Zellen des Pankreas (Insulitis), woraus sich erste Hinweise auf eine autoimmunologische Genese dieser Diabetesform ergaben. Als erste Autoimmunantikörper wurden im Jahre 1974 die Inselzellantikörper (ICA) beschrieben [9], innerhalb der nächsten zwei Jahrzehnte konnten die weiteren Antikörper IAA (Insulinautoantikörper, 1983) [83], GAD-AK (Glutamatdekarboxylaseantikörper, 1990) [81] und IA-2 (Antikörper gegen Tyrosinphosphatase, 1994) nachgewiesen werden [69]. Durch die autoimmun bedingte  $\beta$ -Zellzerstörung kommt es über kurz oder lang zu einem absoluten Insulinmangel [25], was sich in einem erniedrigten C-Peptid-Spiegel äußert und zum Insulin abhängigen Typ 1 Diabetes führt [91].

Der Typ 1 Diabetes kann in jedem Lebensalter auftreten. Wenngleich bei der Mehrzahl der Antikörper-positiven Patienten die Erkrankung vor Erreichen des 30. Lebensjahres beginnt, so liegt doch der Anteil der Antikörperträger an den im Erwachsenenalter manifestierten Diabetikern bei etwa 10% [35, 91]. Die Manifestationsform im Erwachsenenalter wird im Allgemeinen als weniger rapide im Verlauf beschrieben, mit anfänglich noch höherer endogener Insulinrestsekretion und deshalb auch als Typ LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), Typ AIDA (Autoimmune Diabetes in Adults) oder als „slowly progressing IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus)“ bezeichnet [z.B. 96]. Andere Autoren sprechen vom Erwachsenen-Typ 1 Diabetes [z.B. 42]. Der juvenile Typ 1 Diabetes manifestiert sich weitaus häufiger durch klinische Symptome und Beschwerden, wie beispielsweise Leistungsknick, Polyurie, starkes Durstgefühl und Gewichtsverlust als der Typ 2 Diabetes, welcher in vielen Fällen eine Zufallsdiagnose im Rahmen von Routineuntersuchungen darstellt. Die Häufigkeit symptomatischer Manifestationen von LADA- verglichen mit Typ 2 Diabetikern wurde bislang kaum untersucht.

Studien bezüglich klinischem Erscheinungsbild und Verlaufsform der LADA-Erkrankung zeigen eine mit dem Typ 2 Diabetes vergleichbare Prävalenz von Sekundärkomplikationen [35]. Ein Vergleich der Dynamik der Entwicklung dieser Komplikationen zeigt jedoch ein verschiedenartiges Bild von Typ 2, juvenilem Typ 1 sowie LADA Diabetes. Bedingt durch den unterschiedlichen Krankheitsmechanismus treten diabetische Folgekrankheiten wie Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie, diabetisches Fuß-Syndrom und Makroangiopathien bei den Typ 2 Patienten nach Diagnosestellung früher auf. Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt jedoch die Inzidenz bei den autoimmunen Diabetesformen stärker an [35, 49, 54, 62, 84].

Das klinische Erscheinungsbild eines sogenannten „Brittle diabetes“ [71], also einer extrem instabilen Diabetesform mit starker Hypoglykämieeigung, deren Stoffwechselkontrolle trotz größtmöglicher Anstrengung kaum gelingen will, wird als seltene Krankheitsform eines insulinabhängigen Diabetes beschrieben. Über die Hypoglykämiehäufigkeit und Blutzuckerinstabilität von LADA-Diabetikern im Vergleich zu Typ 2 Patienten, existieren bislang jedoch nur wenige Informationen [26].

Eine korrekte Diagnose des Diabetestyps eröffnet die Möglichkeit zu frühzeitiger Einleitung geeigneter Behandlungsmaßnahmen. Hier ist der sofortige Beginn einer Insulintherapie mit  $\beta$ -Zell-protektiver Wirkung bei LADA Patienten oder auch der Versuch einer Immunintervention zu nennen.

Die vorliegende Arbeit untersucht, welche Kriterien, die im Rahmen einer Routineuntersuchung erhebbare sind, Hinweise für die korrekte Typendifferenzierung in Typ 2 bzw. Typ LADA Diabetes liefern können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In die Studie aufgenommen wurden 133 zufällig ausgewählte Patienten des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen mit der klinischen Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 oder unklarer Typ, deren Diabetesmanifestation zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr erfolgt war. Der Zeitraum der Untersuchung betrug 10 Monate ( Aug. '98 - Mai '99).

### **2.2 Untersuchungsablauf, Befunddokumentation, Definitionen**

Die Datendokumentation wurde mittels standardisierter Fragebögen durchgeführt, die Informationen über allgemeine Daten, klinische Symptome bei Diabetesmanifestation und im Krankheitsverlauf, Familienanamnese, Diabetestherapie und Medikamente , Begleiterkrankungen und Laborergebnisse enthielten.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Diabetes-Autoimmunantikörper-positive-(LADA) und -negative (Typ 2) Patienten.

Zu den allgemeinen Daten zählten Angaben über Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht, Diabetesdauer und Dauer des Krankenhausaufenthalts.

Die Bestimmung des Body-Mass-Index erfolgte nach der Formel:

$$\text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

Bezüglich der klinischen Symptomatik bei Diabetesmanifestation wurde nach folgenden Kennzeichen gefragt: Ketoazidose, Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Appetitlosigkeit, Leistungsschwäche, Infekte und ungewollte Gewichtsabnahme.

Die Dokumentation diabetischer Begleiterkrankungen bestand aus anamnestischen Angaben, aktuell erhobenen Befunden sowie dem Zeitpunkt ihres ersten Auftretens.

Die Feststellung diabetischer Folgeerkrankungen der Augen erfolgte entsprechend der Patientenanamnese sowie aufgrund von fachärztlicher ophthalmologischer Untersuchung und umfasste die Kriterien diabetische Retinopathie, Katarakt und Glaukom.

Eine diabetische Nephropathie wurde nach Ausschluss von Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Zystennieren und Harnwegsinfekt an Hand einer Mikroalbuminurie von mehr als 20 mg/g Kreatinin diagnostiziert.

Die Feststellung einer diabetischen Polyneuropathie basierte auf dem Vorkommen von subjektiven Symptomen (stechende Schmerzen in der Fußsohle, Fußbrennen, Fußkribbeln, Taubheitsgefühl, muskulärer Druckschmerz), Ausfallerscheinungen (Minderung der Berührungssensibilität, Schmerzsensibilität, des Temperaturempfindens im Thermästhesietest) und Abschwächung des Achillessehnen-Reflexes. Eine Polyneuropathie wurde diagnostiziert, wenn in mindestens zwei der drei Kategorien positive Befunde erhebbar waren [56].

Beim diabetischen Fußsyndrom wurden der neuropathische Fuß (warm, trocken, rosig mit Hyperkeratosen, Krallenzehen, schmerzlosen Ulzera, nachweisbaren Fußpulsen, herabgesetzter Tiefensensibilität und Schmerz Wahrnehmung), der ischämische Fuß infolge arterieller Verschlusskrankheit (kühl, livide Verfärbung, Claudicatio intermittens, Ulzera an den Akren, keine Fußpulse, erhaltene Tiefensensibilität) und die Kombinationsform aus beiden Typen beschrieben.

Dokumentiert wurden außerdem Krankheitsstadien nach Amputation oberhalb bzw. unterhalb des Knöchels.

Ein arterieller Hypertonus wurde konstatiert bei Blutdruckwerten über 160 mmHg systolisch bzw. 95 mmHg diastolisch [39] oder wenn der Patient bereits unter antihypertensiver Therapie stand.

Die Beurteilung des Kriteriums Makroangiopathie umfasste anamnestische Angaben, Ergebnisse der klinischen Untersuchung und Daten aus apparativer Diagnostik (Dopplersonographie, EKG, invasive Diagnostik). Dokumentiert wurden die Ereignisse transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall, Angina pectoris und Herzinfarkt in der Vorgeschichte der Patienten, sowie das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

Eine Fettstoffwechselstörung wurde festgestellt bei überschrittenen Grenzwerten für Triglyceride (= 200 mg/dl) oder Gesamt-Cholesterin (= 200 mg/dl) [4] oder wenn der Patient bereits Lipidsenker einnahm.

Auf den Diabetesstationen erfolgte siebenmal pro Tag eine Blutzuckerbestimmung. Eine Unterzuckerepisode war definiert als gemessener Blutglukosewert unter 60 mg/dl (objektive Hypoglykämie) [6]. Anhand der Anamnese wurden die von den Patienten subjektiv bemerkten Hypoglykämien vor- und während des Krankenhausaufenthaltes festgehalten (subjektive Hypoglykämien).

Die Erhebung umfasste Fragen nach vegetativen (z.B. Tachykardie, Unruhe, Hungergefühl, Schwitzen, Zittern, Übelkeit) und neuroglukopenischen Symptomen (Konzentrationsschwäche, Sehstörungen, Gedächtnisstörungen, Apathie, Krämpfe, Koma).

Objektive- und subjektive Unterzuckerereignisse wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens klassifiziert: täglich, mehrmals pro Woche, einmal pro Woche, seltener.

Aus den siebenmal täglich auf Station gemessenen Blutglukosewerten ließ sich auch der Grad einer etwaigen Blutzuckerinstabilität ermitteln. Hierzu dienten folgende errechnete Größen: M-Wert [78] und MAGE (Mean Amplitude of Glycaemic Excursions [80]). Der M-Wert wurde zweifach berechnet, zum einen mit dem Standardglukosewert 80 mg/dl, zum anderen mit dem Basiswert 120 mg/dl, wodurch eine stärkere Gewichtung von Hypoglykämien in den M-Wert mit einfließen sollte.

Die Diabetestherapie wurde dokumentiert hinsichtlich Insulintherapie, der Dauer des insulinfreien Intervalls und der Menge der täglich gespritzten Insulineinheiten.

Die Familienanamnese diente der Erfassung der genetischen Belastung durch Typ 1- bzw. Typ 2 Diabetes (erfragt wurden Erkrankungen bei Verwandten ersten oder zweiten Grades), wobei das Erkrankungsalter des Verwandten und das Vorliegen der Insulinpflichtigkeit in die Beurteilung mit einbezogen wurde.

## **2.3 Laborchemische Bestimmungen**

### Photometrische Bestimmung der Fettwerte

Bei der photometrischen Messung wird monochromatisches Licht der Stärke  $I_0$  durch eine Küvette mit der Messlösung geschickt. Die Menge des dabei absorbierten Lichts (= Extinktion  $E$ ) wird definiert als  $E = \log I_0/I$  wobei  $I$  für die Intensität des durchfallenden Lichts steht. Die Konzentration  $c$  des absorbierenden Stoffes der Messlösung ist nach dem Lambert-Beer-Gesetz direkt proportional der Extinktion  $E$ :  $E \sim c$

Das Gesamtcholesterin wurde mit einem enzymatischen Farbttest bestimmt. Cholesterinester werden durch die Cholesterinesterase gespalten. Das freie Cholesterin wird durch die Cholesterinoxidase umgesetzt wobei  $H_2O_2$  entsteht. Dieses bildet mit 4-Aminophenazon und Phenol unter katalytischer Wirkung

von Peroxidase einen Farbstoff dessen Intensität proportional der Cholesterinkonzentration ist und photometrisch gemessen wird [2].

Zur Bestimmung der HDL-Konzentration wird zunächst eine alkalische Pufferlösung mit  $\alpha$ -Cyclodextrinsulfat zur Serumprobe gegeben woraufhin die LDL-, VLDL- und Chylomikronenfraktionen komplexiert werden. Die nun anschließende Messung des HDL-Cholesterinanteils im Serum erfolgt entsprechend der Bestimmung des Gesamtcholesterins wobei die verwendeten Enzyme durch Polyethylenglykol (PEG) und Anti-Apolipoproteinantikörper HDL-spezifisch modifiziert sind.

Das LDL lässt sich nach der Friedewald-Formel [19] berechnen:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - (\text{HDL-Cholesterin} + \text{Triglyceride}/5)$$

Für die Messung der Triglyceride wird die Serumprobe mit Lipoproteinlipase versetzt. Das entstehende Glycerin reagiert mit ATP unter Wirkung der Glycerinkinase zu Glycerin-1-phosphat, bei dessen Oxidation  $\text{H}_2\text{O}_2$  gebildet wird. Bei Reaktion mit 4-Aminophenazon und 4-Chlorphenol entsteht ein roter Farbstoff dessen photometrisch gemessene Intensität der Triglyceridmenge proportional ist.

### Enzymatische Bestimmung der Blutglukose

Die Blutglukose wurde nach einem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip bestimmt. Die Glukose der Patientenprobe wird hierbei in einer Messkammer durch das Enzym Glukoseoxidase zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Wasserstoffperoxid wird an einer Platinelektrode weiter oxidiert und das hierbei entstehende Messsignal in einen Spannungswert transformiert. Dieser Wert ist der Glukosekonzentration der Probe proportional [89].

### Messung des HbA<sub>1C</sub>

Die Quantifizierung des HbA<sub>1C</sub> wurde mit dem Verfahren der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) durchgeführt [34]. HbA<sub>1C</sub> wird im Körper gebildet durch Glykosylierung des Hämoglobinmoleküls an den endständigen Aminogruppen der  $\beta$ -Ketten. So entsteht ein Ladungsunterschied im Vergleich zum nicht glykierten HbA<sub>0</sub>. Durch diesen Ladungsunterschied können die verschiedenen Hämoglobinfraktionen bei der HPLC durch einen Kationenaustauscher voneinander getrennt werden. Es erfolgt eine photometrische Hb-Messung der getrennten Fraktionen bei 415 / 450 nm, woraus der relative Anteil des HbA<sub>1C</sub> berechnet werden kann.

## C-Peptid-Bestimmung im Radioimmunoassay

Mit Hilfe eines kompetitiven Immunoassays wurde die Menge des C-Peptids beim nüchternen Patienten gemessen. Hierbei reagiert das C-Peptid der Probe mit einem spezifischen Antikörper zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Gibt man nun eine bekannte Menge an radioaktiv markiertem C-Peptid hinzu, dann konkurrieren markiertes und unmarkiertes C-Peptid konzentrationsabhängig um die Bindungsplätze am Antikörper. Antikörpergebundenes und freies radioaktives C-Peptid können getrennt und ihre Menge bestimmt werden. Daraus ist die Menge des C-Peptids der Patientenprobe berechenbar [8].

## Antikörperbestimmungen

GAD- und IA-2-Antikörper wurden mittels Radioimmunoassay (RIA) erfasst. In allen Antikörpertests wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach der Herstellung von <sup>35</sup>S-markiertem Antigen wird die Patientenprobe mit dem Antigen in Verbindung gebracht. Zu dem über Nacht inkubierten Antigen-Proben-Gemisch wird Protein A-Sepharose gegeben. Auf einer Filterplatten-Absaugvorrichtung erfolgen mehrere Spül-Inkubations-Schritte mit Waschpuffer. Anschließend wird dem Gemisch eine Szintillations-Flüssigkeit hinzu pipettiert. Nach einer Inkubation im Dunkeln wird die Antigenmenge in einem Platten-Radioaktivitäts-Meßgerät bestimmt und mit Hilfe einer Standardkurve berechnet. Die Grenze für Positivität ergibt sich aus der 99.ten Perzentile der Werte eines Kontroll-Kollektivs und liegt bei 13,0 units für GAD-Antikörper und 5,0 units für IA-2 [1].

Inselzellantikörper (ICA) werden mittels indirekter Immunfluoreszenz bestimmt. Dazu werden die unverdünnten Seren zunächst mit Aceton-fixierten Gefrierschnitten von humanem Pankreas der Blutgruppe 0, anschließend mit Anti-Human-IgG-Antikörpern inkubiert. Die Antikörper gegen humane Immunglobuline sind mit dem gelbgrünen Fluoreszenzfarbstoff FITC (Fluoreszeinisothiocyanat) markiert. Bei Vorhandensein von Inselzellantikörpern sind unter dem Fluoreszenzmikroskop gelbgrün fluoreszierende Inseln zu erkennen [23].

## 2.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programmpakets SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Ergebnisse sind - wenn nicht anders vermerkt - als Mittelwerte und ihre Standardabweichungen angegeben.

Der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher wurden zum Vergleich der Häufigkeit bestimmter Merkmale in unabhängigen Stichproben eingesetzt.

Zur Erfassung von Rangunterschieden diente der Mann-Whitney-Test.

Die Überprüfung von Mittelwertdifferenzen hinsichtlich Signifikanz erfolgte mit Hilfe des T-Testes.

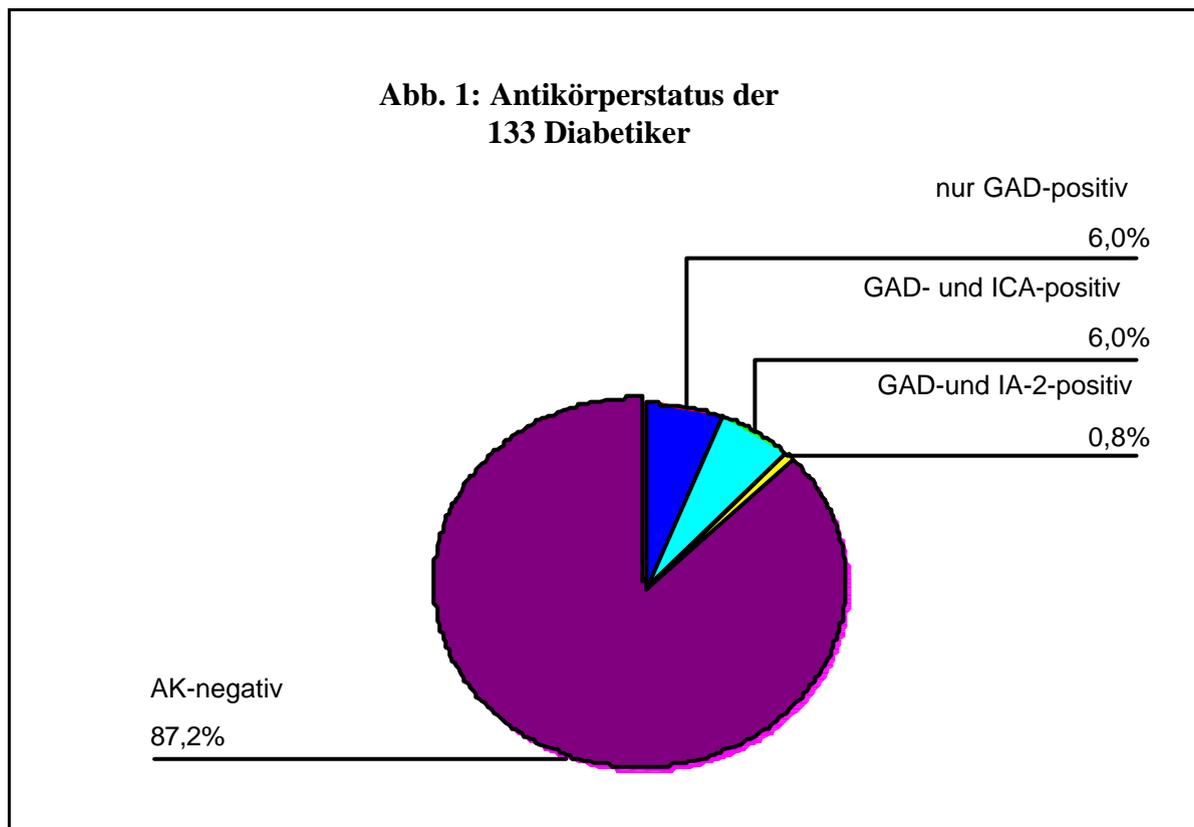
Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,05$  als statistisch signifikant, bei  $\alpha \leq 0,01$  als hochsignifikant angenommen.

Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha \leq 0,20$ , so wurde eine statistische Tendenz vermerkt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Antikörperstatus

Von 133 untersuchten Patientenseren waren 17 (12,8%) GAD-positiv, 8 (6,0%) positiv für ICA und 1 (0,8%) für IA-2, wobei alle ICA- bzw. IA-2 positiven Proben auch GAD-positiv reagierten (Abb. 1).



#### 3.2 Allgemeine Angaben

Im Durchschnitt waren Antikörper-positive und -negative Patienten etwa gleich alt. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs lag bei  $63,6 \pm 10,2$  Jahren. Das Altersspektrum der beiden Gruppen reichte von 33 bzw. 40 Jahren bis jeweils 79 Jahren.

Die mittlere Dauer seit Diabetesdiagnose war bei LADA- und Typ 2 Patienten nahezu identisch ( $11,5 \pm 10,3$  Jahre bzw.  $11,5 \pm 10,0$  Jahre). Neu diagnostiziert (Krankheitsdauer  $\leq 3$  Monate) waren 2 Antikörper-Positive und 18 Typ 2 Diabetiker. Die längste Krankheitsdauer betrug 35 Jahre bei einem LADA Diabetiker und 40 Jahre in der Typ 2 Gruppe.

Männliche und weibliche Personen waren mit 51,2% bzw. 48,8% zu etwa gleichen Teilen an der Studie beteiligt. Die Zahl Antikörper-positiver Patienten war bei den Frauen mit 10 (15,6%) gegenüber 7 (10,1%) bei den Männern etwas höher.

Die Anzahl der Krankenhaustage war bei den Typ 2 Diabetikern mit durchschnittlich 18,2 Tagen nur geringfügig höher als bei den LADA Personen mit 16,4 Tagen.

### **3.3 Body-Mass-Index**

Der Body-Mass-Index der Typ 2 Diabetiker betrug bei Krankheitsmanifestation im Durchschnitt  $31,2 \text{ kg/m}^2$ . Der Mittelwert der LADA Patienten lag bei Diabetesdiagnose mit  $25,9 \text{ kg/m}^2$  hochsignifikant niedriger. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Typ 2 Diabetiker im Mittel zwar etwas schlanker als bei Krankheitsbeginn, dennoch zeigte sich auch hier noch ein signifikant geringerer Body-Mass-Index in der LADA Gruppe als im Typ 2 Kollektiv (25,8 vs  $29,2 \text{ kg/m}^2$ ).

### **3.4 Symptome bei Manifestation**

23 von 125 Personen gaben an, im Zeitraum der Diagnosestellung ungewollt Gewicht abgenommen zu haben. Unter den 23 Personen waren 8 LADA Patienten (47,1% dieser Gruppe), womit sie hochsignifikant häufiger betroffen waren als die Typ 2 Diabetiker (15 von 116 = 12,9%) (Abb. 2).

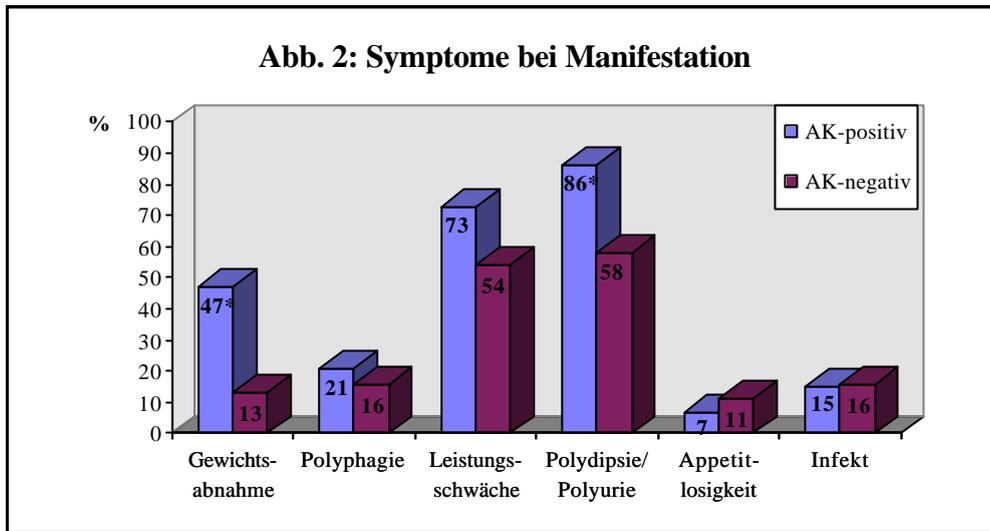
Eine Manifestation in Form einer diabetischen Ketoazidose konnte von keinem der Befragten bestätigt werden.

Polyphagie als Symptom bei Diabetesaufdeckung hatten 18 von 109 (=16,5%) Patienten. Ein Zusammenhang zum Antikörperstatus der Personen bestand nicht. Eine oft bei Diabetesmanifestation aufgetretene Beschwerde war das Gefühl von Leistungsschwäche und Müdigkeit. Über die Hälfte (56,5%) der Befragten gab in diesem Punkt eine zustimmende Antwort. In der Gruppe der LADA Patienten waren es sogar 11 von 15 (73,3%), in der Typ 2 Gruppe immerhin noch 53,8%. Somit bestand eine tendenzielle Häufung bei den LADA Diabetikern.

Noch etwas öfter kam das Symptom Polydipsie oder -urie vor, das 61,2% der Studienteilnehmer verspürt hatten. Auch hier zeigte sich eine Konzentrierung bei LADA Fällen wo 12 von 14 (85,7%) betroffen waren. Dies bedeutet ein signifikant häufigeres Auftreten als bei den Antikörper-Negativen mit 57,8%.

Jeder zehnte (10,2%) Diabetiker litt bei seinem Krankheitsbeginn an Appetitlosigkeit. Dieses Symptom zeigte keine Bevorzugung einer der beiden Gruppen.

Auch die Diabetesmanifestation im Rahmen einer Infektionserkrankung war in beiden Patientengruppen mit 15,5% gleich häufig vorzufinden.



\*: signifikante Häufung

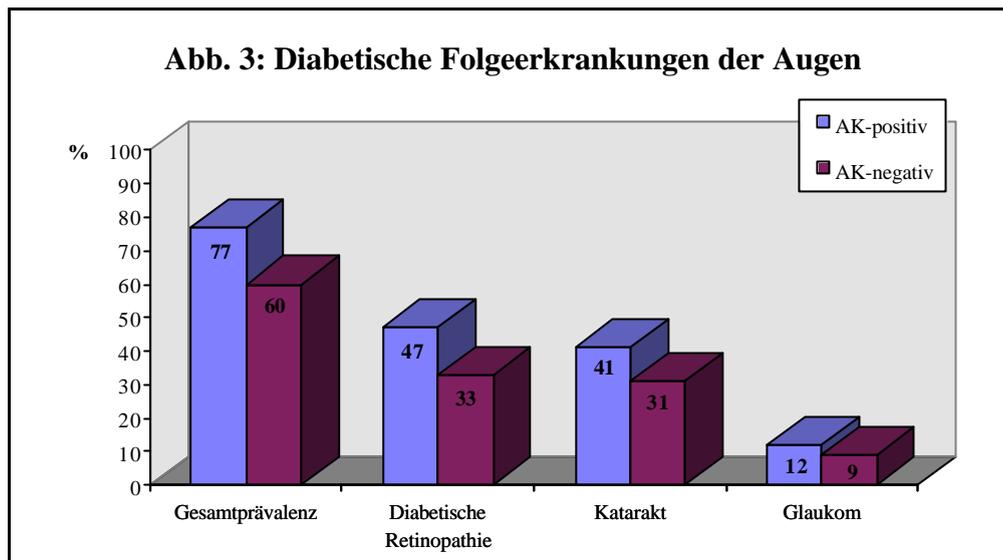
### 3.5 Diabetische Folgekrankheiten

Insgesamt gaben fast zwei Drittel (80 von 128=62,5%) der Patienten eine Augenerkrankung aus dem Bereich diabetestypischer Folgeschäden an.

Bei den LADA Personen lag der Anteil mit 76,5% (13 von 17) noch etwas höher. Im Einzelnen hatten in dieser Gruppe 47,1% eine diabetische Retinopathie, 41,2% (7 von 17, davon 1 Patient seit Manifestation) einen grauen Star und 11,8% (2 von 17, davon einer seit Manifestation) ein Glaukom (Abb. 3).

In der Gruppe der Typ 2 Patienten hatten 60,4% eine Erkrankung der Augen. Auch hier war die diabetische Retinopathie mit 33,3% (darunter 0,9% seit Manifestation) am häufigsten, gefolgt von Katarakt mit 30,6% (6,3% seit Manifestation). 9% (4,5% seit Manifestation) hatten ein Glaukom.

Signifikante Unterschiede ergaben sich in diesen Punkten nicht.



An einer diabetischen Nephropathie war die Hälfte aller Patienten (49,6%) erkrankt. In der Gruppe der Typ 2 Diabetiker waren es 52,3% (5,5% seit Manifestation), in der Gruppe der Antikörperträger hingegen nur 33,3%. Somit zeigte die diabetische Nierenerkrankung eine Häufungstendenz bei Antikörperfreien Patienten.

Eine periphere Neuropathie konnte bei 37,6% der Patienten diagnostiziert werden. Die Typ 2 Gruppe war mit 38,8% geringfügig häufiger betroffen als die Patienten der LADA Gruppe mit 29,4% (5 von 17).

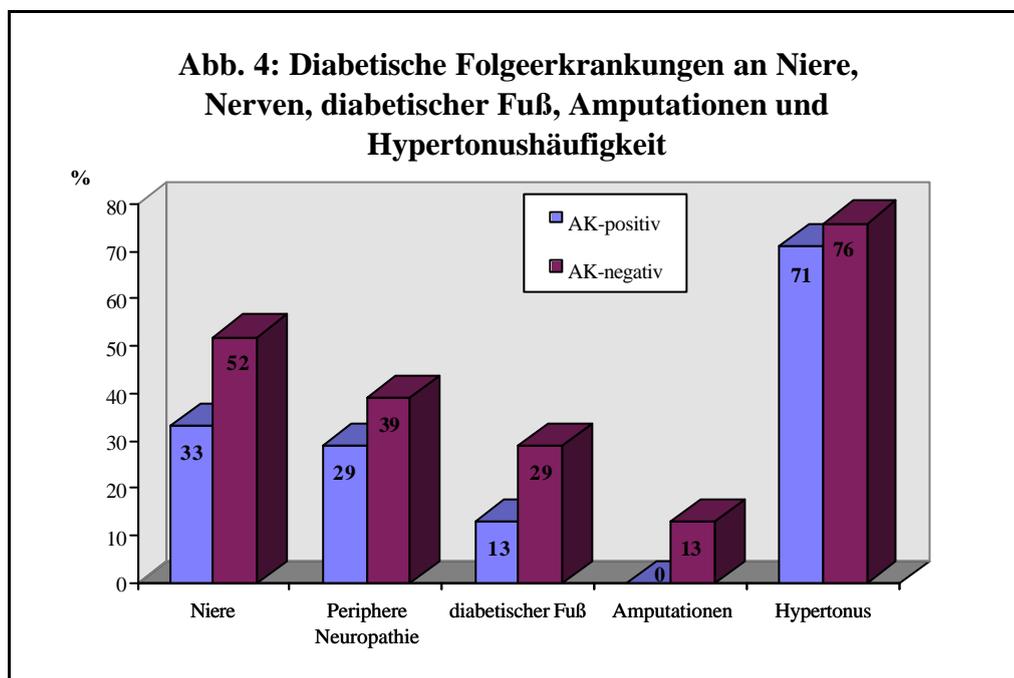
In beiden Gruppen hatten drei Viertel (74,3% bzw. 75,0%) der Personen schon einmal vorübergehend bestimmte Symptome einer Neuropathie verspürt.

32 Typ 2 diabetische Patienten litten am diabetischen Fuß-Syndrom (15 Patienten mit neuropathischem Fuß, 9 Patienten mit ischämischem Fuß bei pAVK und 8 Typ 2 Diabetiker mit der Kombinationsform des diabetischen Fußes), was einem Anteil von 28,3% entspricht. Von den LADA Patienten waren 13,3% (2 von 15, beide mit neuropathischem Fuß) betroffen. Statistisch ließen sich keine Unterschiede nachweisen.

Bei 15 Personen musste bereits eine Amputation an der unteren Extremität durchgeführt werden, bei 11 davon unterhalb-, bei 4 Patienten oberhalb des Knöchels. Diese Patienten waren ausnahmslos Typ 2 Diabetiker, womit sich eine Häufungstendenz in dieser Gruppe ergab.

### 3.6 Arterieller Hypertonus

Ein arterieller Hypertonus bestand in beiden Vergleichsgruppen bei etwa drei Vierteln aller Patienten (70,6% der LADA Patienten, 76,4% der Typ 2 Patienten) (Abb. 4). Fast jeder dritte (29,4% in LADA Gruppe, 32,5% in Typ 2 Gruppe) Diabetiker hatte bereits bei Erkrankungsbeginn einen Bluthochdruck. 41,2% der LADA Personen und 43,9% der Typ 2 Diabetiker entwickelten den Hypertonus im Verlauf ihrer Zuckerkrankheit. Sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch des Zeitpunktes des Auftretens des Hypertonus ergaben sich keine Unterschiede zwischen Antikörper-positiven- und Antikörper-negativen Patienten.



### 3.7 Makroangiopathie

Die Makroangiopathiehäufigkeit betrug 47,1% in der LADA- und 53,9% in der Typ 2 Gruppe.

Im Einzelnen berichteten bei den LADA Patienten 5,9% von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), 11,8% (5,9% vor Diabetesmanifestation) von pectanginösen Beschwerden und 17,6% von einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte. Kein LADA Diabetiker hatte einen cerebralen Insult erlitten, jeder Vierte (23,5%) war an einer pAVK erkrankt.

Unter den Typ 2 Diabetikern bestätigten 3,5% eine TIA (0,9% vor Diabetesmanifestation), 10,4% einen cerebralen Insult (2,6% vor Manifestation), 18,1% Angina pectoris-Beschwerden (6,0% vor Manifestation) und 13,8%

(4,3% vor Manifestation) einen Herzinfarkt gehabt zu haben. Von einer pAVK waren 36,3% (6,9% bereits vor Manifestation) betroffen.

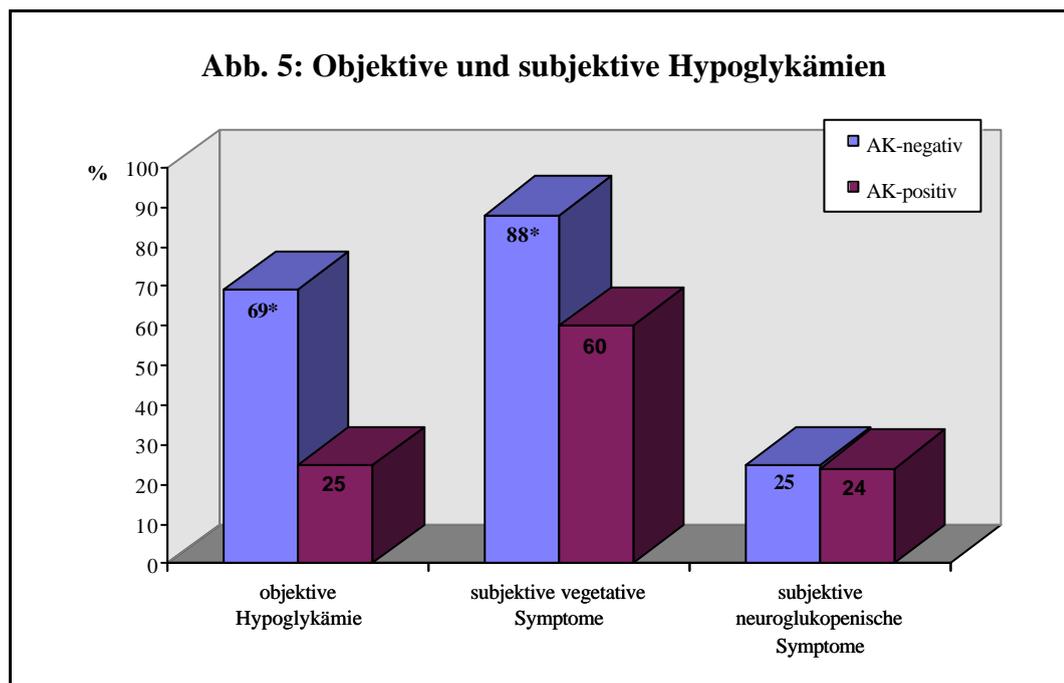
Weder für die Gesamtprävalenz der Makroangiopathie noch hinsichtlich der einzelnen Krankheitsbilder ergaben sich statistisch verwertbare Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

### 3.8 Hypoglykämien und Blutzuckerinstabilität

Mittels der mehrmals täglich durchgeführten Blutzuckermessungen ließen sich bei zwei Dritteln (68,8%) der LADA Patienten Hypoglykämien nachweisen. Hingegen fanden sich nur bei jedem Vierten (25,0%) Typ 2 Diabetiker Glukosewerte unter 60 mg/dl, was einer hochsignifikanten Häufung bei Antikörper-positiven Personen entspricht (Abb. 5). Auch die Frequenz der Unterzuckerphasen war bei den LADA Patienten höher. 7 von 17 (41,2%) LADA Personen hatten täglich oder mehrmals wöchentlich eine Hypoglykämie, bei den Typ 2 Diabetikern waren es nur 6 von 116 Patienten (5,2%).

Subjektiv in Form von vegetativen Symptomen wahrgenommene Unterzuckerphasen traten bei GAD-Positiven in 14 von 16 (87,5%) Fällen auf. 60,2% der GAD-negativen Personen hatten solche, einen Blutglukosemangel begleitende Gefühle schon einmal gespürt. Auch die subjektiven vegetativen Hypoglykämiesymptome zeigten sich somit signifikant öfter bei den Antikörperträgern.

Subjektive neuroglukopenische Symptome ließen sich anamnestisch bei einem Viertel (24,0%) aller Patienten erfragen und waren auf beide Gruppen gleichmäßig verteilt.



\*: signifikante Häufung

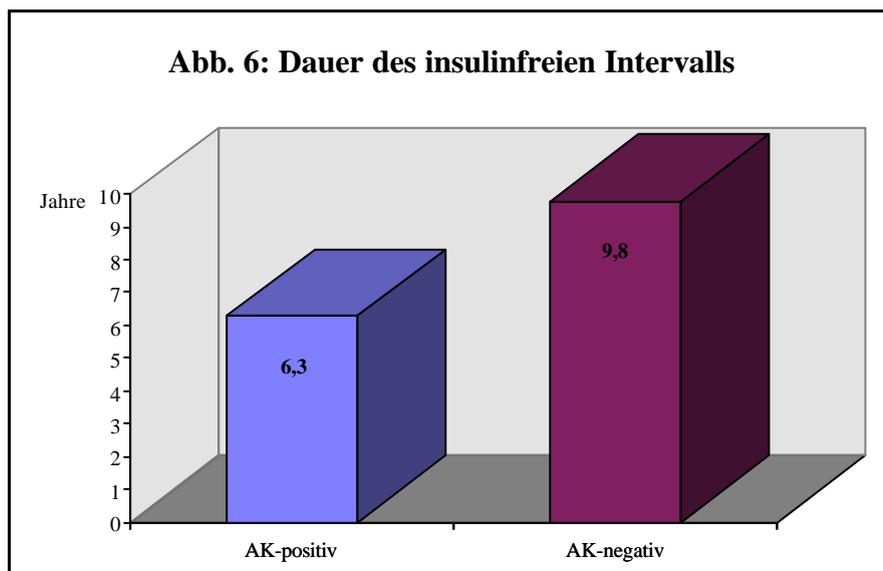
Bei der Berechnung der M-Werte fanden sich keine statistisch relevanten Differenzen in den beiden Gruppen. Die Beurteilung gegenüber dem Basiswert 80 mg/dl ergab für die Typ 2 Patienten einen M-Wert von  $47,4 \pm 30,2$ , für die LADA Diabetiker von  $39,3 \pm 25,6$ . Noch geringer war der Unterschied bezüglich des Standardwertes 120 mg/dl. Mit  $12,1 \pm 8,5$  bzw.  $12,2 \pm 9,7$  waren diese Werte für LADA- und Typ 2 Diabetiker fast identisch.

Auch der berechnete Mittelwert der Glukoseschwankungen (MAGE) zeigte mit  $49,7 \pm 14,0$  mg/dl bei den Typ 2 Personen und  $53,5 \pm 16,7$  mg/dl bei den LADA Patienten kaum einen Unterschied.

### 3.9 Therapie

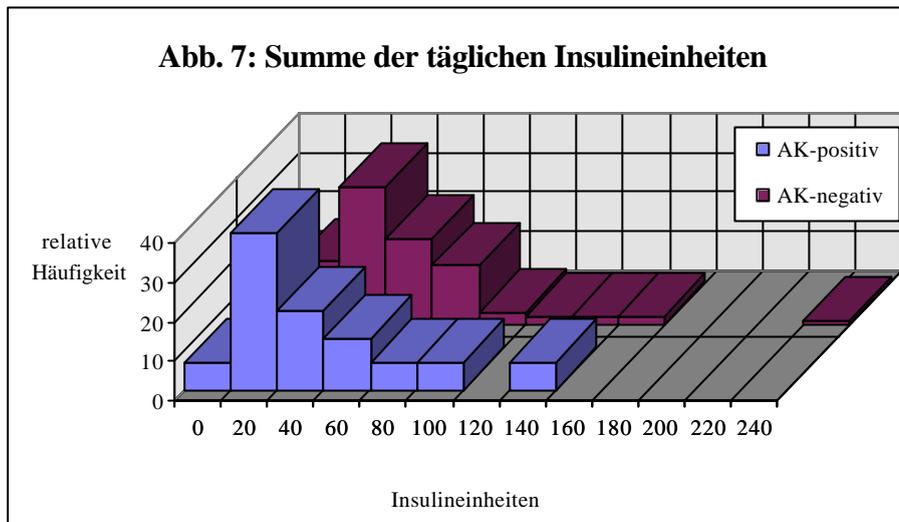
Von den 133 Diabetikern standen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 124 (92,2%) unter Insulintherapie bzw. wurden gerade neu auf Insulin eingestellt. Innerhalb der GAD-positiven Gruppe spritzten sich alle Patienten Insulin. Lediglich 9 (7,8%) Antikörper-freie Personen hatten eine Therapie allein mit oralen Antidiabetika.

Die Dauer des insulinfreien Intervalls war bei den LADA Personen mit  $6,34 \pm 6,20$  Jahren tendenziell kürzer als bei den Typ 2 Patienten mit  $9,82 \pm 8,15$  Jahren (Abb. 6). Zwei Drittel (64,3%) der LADA Diabetiker wurden innerhalb der ersten 5 Jahre der Diabeteserkrankung insulinpflichtig, jedoch nur 26,1% der Antikörper-Negativen.



Im Durchschnitt spritzten sich die LADA Patienten  $46,8 \pm 38,6$  Einheiten Insulin pro Tag, im Mittel  $56,2 \pm 35,8$  Einheiten waren es in der Typ 2 Gruppe (Abb. 7). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen

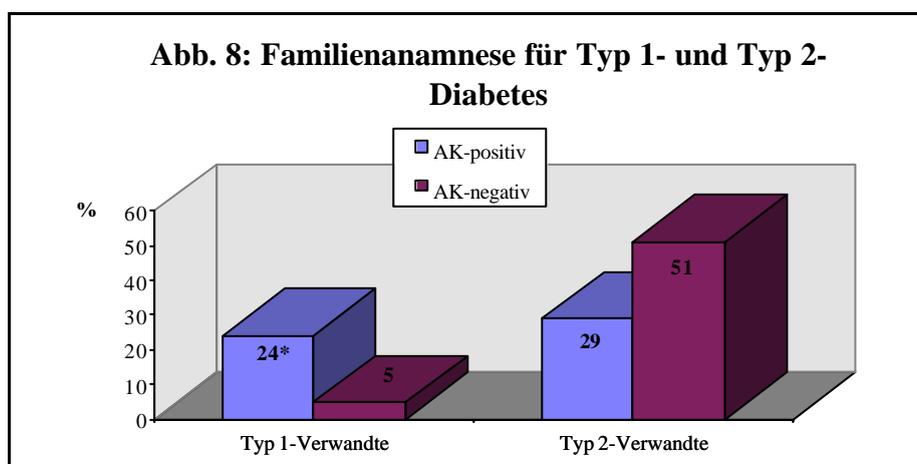
Mittelwerten. Der Modalwert lag jedoch in der LADA Gruppe mit 20 IE/Tag deutlich niedriger als in der Typ 2 Gruppe mit 40 IE/Tag.



### 3.10 Familienanamnese

Bei der Befragung bestätigte etwa jeder vierte (4 von 17 = 23,5%) LADA Patient, Typ 1 Diabetiker in der Verwandtschaft zu haben. Wesentlich seltener war dies erwartungsgemäß bei den Typ 2 Diabetikern der Fall, wo nur 5,1% der Patienten einen Verwandten Typ 1 Diabetiker hatten (Abb. 8). Dies entsprach einem hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Die Familienanamnese bezüglich Typ 2 zeigte eine tendenzielle Häufung bei den Typ 2 Erkrankten. In dieser Gruppe hatten 50,5%, im LADA Kollektiv nur 28,6% eine positive Familienanamnese.



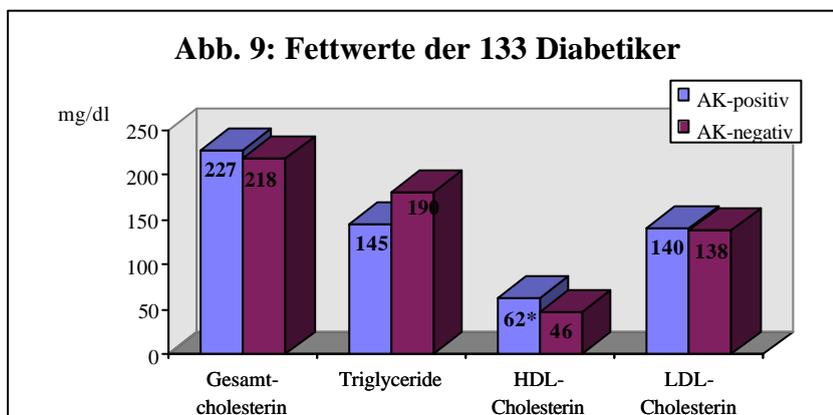
\*: *signifikante Häufung*

### 3.11 Laborwerte

In beiden Gruppen waren über zwei Drittel der Patienten von einer Fettstoffwechselstörung betroffen. Bei den LADA Diabetikern waren es 70,6%, im Typ 2 Kollektiv mit 72,8% nur unwesentlich mehr. Dabei ergaben die Mittelwerte für Gesamtcholesterin ( $227 \pm 54$  mg/dl in der LADA Gruppe bzw.  $218 \pm 56$  mg/dl in der Typ 2 Gruppe) und LDL-Cholesterin ( $140 \pm 51$  mg/dl bzw.  $138 \pm 47$  mg/dl) in beiden Vergleichsgruppen ein ähnliches Ergebnis (Abb 9).

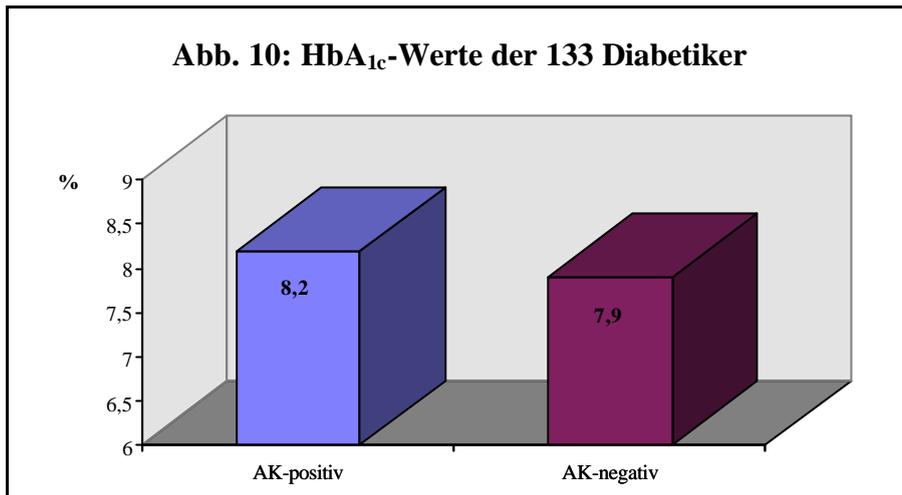
Die Triglyceride zeigten in der Typ 2 Gruppe mit  $190 \pm 140$  mg/dl tendenziell höhere Werte als bei den LADA Patienten mit  $145 \pm 76$  mg/dl. Es wurde ein Typ 2 Diabetiker mit exzessiv hohem Triglyceridwert, der mehr als die dreifache Standardabweichung über dem Mittelwert lag, ausgeschlossen, da angenommen werden musste, dass zusätzlich eine familiäre Hypertriglyceridämie vorliegt (exzessiv hoher Wert trotz befriedigender Blutzuckerkontrolle) [6].

Die HDL-Werte betragen bei den LADA Patienten im Durchschnitt  $62 \pm 29$  mg/dl und waren somit signifikant höher als im Typ 2 Kollektiv, wo der Mittelwert  $46 \pm 14$  mg/dl lautete.

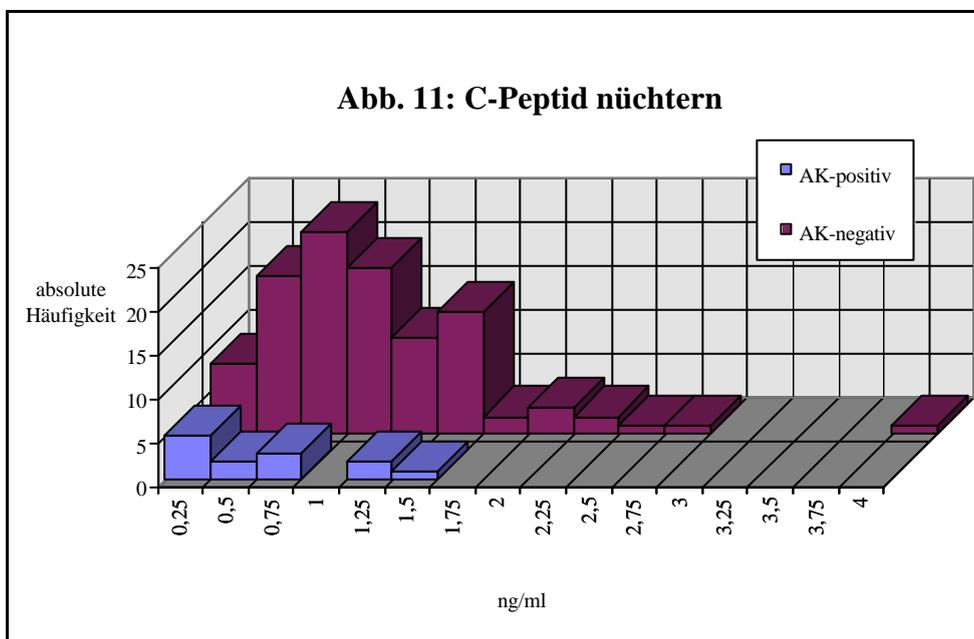


\*: signifikant höherer Mittelwert

Die HbA<sub>1c</sub>-Mittelwerte der zwei Patientengruppen lagen sehr nahe beieinander. Der durchschnittliche Wert in der Typ 2 Gruppe betrug  $7,92 \pm 1,80\%$ . Bei den GAD-Positiven ließ sich ein Mittelwert von  $8,15 \pm 1,55\%$  errechnen (Abb. 10).



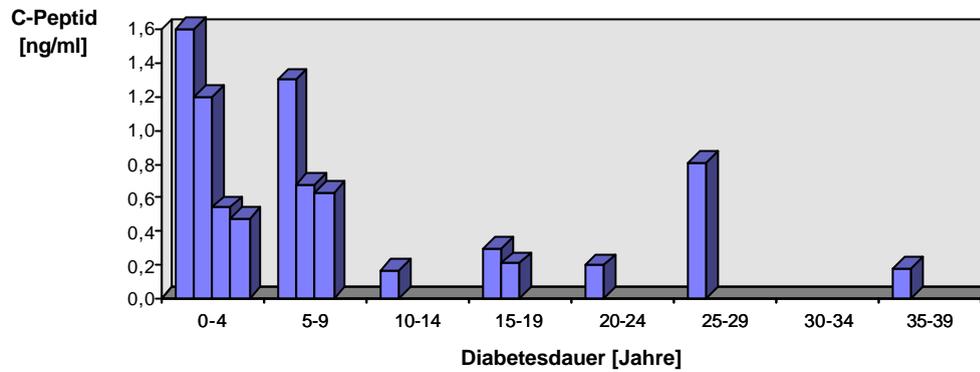
Deutliche Unterschiede zeigten sich erwartungsgemäß bei der Auswertung der Durchschnittswerte für das nüchtern bestimmte C-Peptid. Der Mittelwert für das LADA Kollektiv betrug  $0,64 \pm 0,47$  ng/ml, jener für die Typ 2 Gruppe  $1,01 \pm 0,57$  ng/ml (Abb. 11). Die Hälfte aller Antikörperträger hatte einen C-Peptid-Wert unter  $0,55$  ng/ml, nur 3 Patienten (23,1%) einen Wert über  $0,9$  ng/ml. Bei den GAD-Freien lagen nur 18,1% unter  $0,55$  ng/ml jedoch jeder Zweite (49,5%) über  $0,9$  ng/ml. Der Mittelwert der LADA Patienten war hochsignifikant niedriger als jener der Typ 2 Diabetiker.



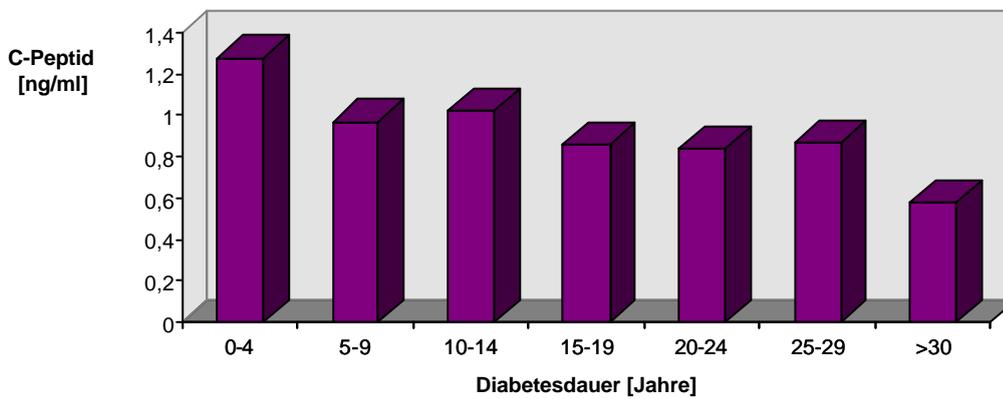
Zudem zeigte sich bei den LADA Diabetikern eine deutliche Abhängigkeit der C-Peptid-Konzentration von der Diabetesdauer. Dieser Zusammenhang war im Typ 2 Kollektiv nicht festzustellen (Abb. 12 und 13).

Zwischen dem Alter der Patienten und der C-Peptid-Konzentration bestanden keine Zusammenhänge.

**Abb. 12: Nüchtern-C-Peptid bei LADA-Diabetikern in Abhängigkeit von der Diabetesdauer (Darstellung der einzelnen Patienten)**



**Abb. 13: Nüchtern-C-Peptid bei Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von der (bekannten) Diabetesdauer**



## 4. Diskussion

### Antikörperstatus

Das Vorliegen von spezifischen Autoantikörpern bei einem Patienten geht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einher, eine insulinpflichtige Erkrankungsform zu entwickeln [91]. Eine finnische Arbeit berichtet eine Prävalenz von ICA bei Personen mit Diabetesmanifestation im Erwachsenenalter, von 14% [25]. Die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) zeigte bei einem großen Kollektiv von frisch manifestierten, erwachsenen Diabetikern eine Prävalenz von 6% für ICA und von 10% für GAD-Antikörper [91]. Bei einer Untersuchung an klinisch diagnostizierten Typ 2 Patienten die bereits insulinpflichtig waren, lag die Rate der Antikörper-Positiven sogar über 20% [77]. IA-2 -Antikörper sind etwas seltener. Eine weitere finnische Studie ergab für diesen Antikörpertyp eine Prävalenz von 3,4% [90].

In unserem Patientenkollektiv waren die Antikörperprävalenzen ähnlich wie in der UKPDS. 12,8% hatten GAD-Antikörper, 6% ICA und ein Patient (0,8%) war IA-2-positiv, wobei jeder ICA- oder IA-2-Patient auch GAD-Antikörper besaß (Abb. 1) Die UKPDS zeigte ebenfalls, daß durch alleinige GAD-Bestimmung der Großteil Antikörper-positiver Personen aufgedeckt werden kann. Der Anteil der Patienten, die nur ICA und keine GAD-Antikörper im Blut aufwiesen, betrug in dieser Studie 1,8%.

Die UKPDS hatte nur neu diagnostizierte Patienten untersucht. In unserer Arbeit lag die mittlere Diabetesdauer bei etwa 11 Jahren. Die Negativ-Konversion bei erwachsenen Antikörperträgern scheint jedoch sowohl für GAD-Antikörper [76] wie auch für ICA [27, 66] relativ gering zu sein, sodass die beiden Ergebnisse durchaus miteinander vergleichbar sind.

Unsere Studie erfolgte an Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 oder unklarer Typ. Die Tatsache, dass trotz einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von über 10 Jahren bei den betreffenden die LADA Diagnose noch nicht gestellt worden war zeigt ein diagnostisches Defizit auf. Die sich daraus ergebende unadäquate Therapie birgt ein hohes Risiko von diabetischen Folgeerkrankungen in sich. Die klassische Typendifferenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 kennzeichnet die Gruppen insbesondere nach Alter und Gewicht, versagt aber relativ oft im Einzelfall.

Offenbar gibt es in Deutschland weit mehr spätmanifestierte Typ 1 Diabetiker als bisher vermutet, d.h. etwa 250.000-300.000 bekannte und ca. 400.000-600.000 unbekannt. Das bedeutet, dass die aufwendigere, zum Teil schwierige Therapieform der intensivierten Insulintherapie (ICT und CSII) weit häufiger zur Anwendung kommen müsste als bisher.

Von den LADA Patienten in der UKPDS wurden fast 90% innerhalb der ersten 6 Jahre insulinpflichtig, jedoch nur 14% der Typ 2 Diabetiker.

## Body-Mass-Index

Als Teil des metabolischen Syndroms ist Übergewicht als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes anzusehen [41, 79]. Im Verhältnis zur Körpergröße ist das Körpergewicht von Antikörper-positiven Personen signifikant niedriger als von Antikörper-freien [90, 98]. Auch unsere LADA Diabetiker wiesen bei Krankheitsmanifestation einen im Mittel hochsignifikant niedrigeren Body-Mass-Index auf als die Typ 2 Patienten (25,9 vs 31,2 kg/m<sup>2</sup>). Auch zum Untersuchungszeitpunkt war der Unterschied noch signifikant (25,8 vs 29,2 kg/m<sup>2</sup>). Ein normnaher Body-Mass-Index bei einem im Erwachsenenalter manifestierten Diabetiker ist also ein guter Hinweis auf das eventuelle Vorhandensein von Diabetes-Autoimmunantikörpern.

## Symptome bei Manifestation

Die klinischen Symptome des juvenilen Typ 1 Diabetes sind Folgen eines absoluten Insulinmangels und der daraus resultierenden katabolen Entgleisung von Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel.

Im Kohlenhydratstoffwechsel führt der Insulinmangel zur Hyperglykämie, bei Überschreiten der sog. Nierenschwelle zu Glukosurie und osmotischer Diurese. Die klinischen Symptome sind Polyurie und Polydipsie.

Der katabole Eiweißmetabolismus bewirkt eine Proteolyse, die zu den klinischen Symptomen Leistungsknick, Muskelschwäche, Müdigkeit und Immunabwehrschwäche beitragen kann.

Der außer Kontrolle geratene Fettstoffwechsel führt zu verstärkter Lipolyse und somit zu Hyperlipoproteinämie und Ketoazidose. Im Rahmen der Ketonämie kann es zu einer Störung der gastrointestinalen Motilität mit den Symptomen Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen kommen.

Die katabole Stoffwechselstörung mit Polyurie, Lipidmobilisation und Proteolyse resultiert auch in einer Gewichtsabnahme der Patienten [6].

Bei LADA Patienten entsteht der Insulinmangel zwar nicht so plötzlich wie beim juvenilen Typ 1 jedoch können auch nach relativ kurzer Zeit niedrige C-Peptid-Spiegel nachweisbar sein [25, 97].

Beim Typ 2 Diabetiker kommt es zu einem langsam progredienten, relativen Insulinmangel. Eine pathologische Glukosetoleranz, häufiger der Typ 2 Diabetes mit deutlich erhöhten Blutzuckerwerten, werden oft im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt, noch bevor es zu einem Krankheitsbild mit den oben genannten klassischen Diabetes-Symptomen gekommen ist. Zu erwarten wäre also ein geringerer Anteil an symptomatischen Manifestationen bei Typ 2- als bei Typ LADA Diabetikern.

Niskanen und Mitarbeiter [67] befragten 133 neu manifestierte Diabetiker im Alter zwischen 45 und 64 Jahren. Ein Drittel (32,3%) der Befragten gab Symptome wie Durst, Müdigkeit, Polyurie und/oder Gewichtsverlust an. In

unserer Studie lag die Symptommhäufigkeit bei den Antikörper-negativen Personen teilweise recht deutlich darüber. Durst und/oder Polyurie sowie eine Leistungsschwäche hatten über die Hälfte (57,8% bzw. 53,8%) der Typ 2 Diabetiker verspürt. 12,9% hatten ungewollt Gewicht abgenommen (Abb. 2). Trotz dieser relativ hohen Werte kamen die Symptome Polydipsie und/oder -urie (85,7%), sowie ungewollte Gewichtsabnahme (47,1%) bei den LADA Patienten sogar noch signifikant häufiger vor. Beim Kriterium Leistungsschwäche oder Müdigkeit war die LADA Gruppe ebenfalls tendenziell öfter betroffen. Somit liegen diese Werte im Bereich der Symptommhäufigkeiten wie sie für juvenile Typ 1 Diabetiker angegeben werden [52, 74].

### Diabetische Retinopathie

Die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie ist in erster Linie abhängig von Manifestationsalter [47, 94], Diabetesdauer [35, 70] und Blutzuckereinstellung [12, 48, 54, 88]. Auch arterieller Hypertonus [47, 93], Proteinurie und Insulinabhängigkeit korrelieren mit dieser Folgeerkrankung [47], wenngleich die Rolle des Bluthochdrucks auch angezweifelt wird [54].

Die Prävalenz der Retinopathie ist in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung bei Typ 2 Diabetikern höher als beim juvenilen Typ 1. Als Ursache hierfür wird das möglicherweise längere Vorliegen einer Hyperglykämie vor Diagnosestellung bei Typ 2 Diabetes vermutet. Etwa 10-20% der neu diagnostizierten Typ 2 Diabetiker weisen eine Retinopathie auf. Mit zunehmender Diabetesdauer wandelt sich jedoch das Bild. Nach 15- bis 20-jähriger Diabeteserkrankung liegt die Retinopathieprävalenz beim Typ 1 wesentlich höher als beim Typ 2 [46, 47].

Bei einem Vergleich von LADA Patienten mit Typ 2 Diabetikern in einer finnischen Studie [35] herrschte nach nach 13 bzw. 12 Jahren „Diabeteslaufzeit“ ein ausgeglichenes Bild. 51% der LADA Patienten und 56% der Typ 2 Diabetiker zeigten eine diabetische Retinopathie. Anzumerken ist allerdings, dass bei Typ 2 Patienten nie von einer exakten sondern nur von einer bekannten Diabetesdauer gesprochen werden kann.

In unserer Untersuchung liegt die Prävalenz der Augenhintergrundveränderungen bei den GAD-Positiven mit 47,1% bereits etwas höher als bei den Antikörper-Freien mit 33,3% (Abb. 3). Beide Zahlen liegen somit im Bereich der Prävalenzen in der Wisconsin-Studie, in welcher die Retinopathiehäufigkeiten von Diabetikern mit Krankheitsmanifestation vor bzw. nach dem 30. Lebensjahr erfasst wurden. Die Häufigkeit bei den GAD-Positiven ist ähnlich hoch wie bei einem Kollektiv von jüngeren Typ 1 Diabetikern [46].

Verglichen mit der finnischen Studie ist die Retinopathiehäufigkeit in unserer Untersuchung bei den LADA Patienten etwa gleich hoch, bei den Typ 2 Diabetikern mit 33,3% gegenüber 56% jedoch niedriger. Die bekannte Diabetesdauer und Hypertonushäufigkeit waren in beiden Studien etwa gleich.

Der Unterschied lässt sich durch den um 0,5% (7,9 gegenüber 8,4%) niedrigeren HbA<sub>1c</sub> bei Aufnahme in unserer Studie nur unzureichend erklären.

Innerhalb unserer Untersuchung war das Auftreten einer diabetischen Retinopathie bei den GAD-Positiven etwas häufiger als bei den Patienten ohne Antikörper. Sowohl Manifestationsalter als auch bekannte Diabetesdauer waren bei den beiden Gruppen ähnlich, ein arterieller Hypertonus bestand bei den Typ 2 Diabetikern sogar häufiger. Die Stoffwechseleinstellung im Verlauf der Erkrankung lässt sich nicht beurteilen, bei Aufnahme waren die Mittelwerte für HbA<sub>1c</sub> in den beiden Gruppen etwa gleich hoch, der Modalwert lag jedoch in der Antikörper-positiven Gruppe höher.

Wenngleich die Krankheitsmanifestation beim Typ 1 im Erwachsenenalter weniger rapide verläuft als in der Kindheit und Jugend, so liegt doch auch hier frühzeitig ein niedriger C-Peptid-Spiegel vor, und eine Insulinbehandlung ist obligat [24]. Das insulinfreie Intervall war bei den LADA Patienten kürzer als bei den Antikörper-freien (Abb. 6) ( $6,3 \pm 6,2$  Jahre bzw.  $9,8 \pm 8,1$  Jahre) was die etwas größere Retinopathiehäufigkeit bei den LADA Patienten erklären könnte. Die LADA Patienten sind von Anfang an schlechter eingestellt, die Typ 2 Patienten hingegen haben eine allmählich schlechter werdende Blutzucker-Regulation. Dieser Umstand könnte die etwas größere Retinopathiehäufigkeit bei den LADA Patienten erklären. Bei Krankenhausaufnahme war die Blutzuckereinstellung in beiden Gruppen etwa gleich schlecht.

In der Literatur reichen die Angaben zur Retinopathieprävalenz bei frisch manifestierten Typ 2 Patienten von 10 bis 20% [73]. Anamnestisch konnte in unserer Studie nur ein einziger Patient (0,9%) eine bei Manifestation diagnostizierte Retinopathie bestätigen. Diesem eklatanten Unterschied dürfte folgender Sachverhalt zugrunde liegen: In der St. Vincent Deklaration war im Jahre 1989 die Untersuchung des Augenhintergrundes sofort bei Diagnose eines Typ 2 Diabetes und anschließend in jährlichen Abständen gefordert worden. 5 Jahre später ergab jedoch eine Analyse von Krankenkassendaten, dass jährlich nur bei 15,8% der Diabetiker eine Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgt [30]. Es ist also davon auszugehen, dass ein Großteil der bestehenden Retinopathien bei Diabetesdiagnose noch nicht entdeckt wird. Konsequente ophthalmologische Kontrollen des Augenhintergrundes zum Zeitpunkt der Diagnose Diabetes mellitus belegen eine Prävalenz von bis zu 20% [73].

### Katarakt

In der Pathogenese der Katarakt beim Diabetes mellitus werden verschiedene Mechanismen beschrieben. Im Jahre 1959 vermutete van Heyningen eine durch chronische Hyperglykämie hervorgerufene Ansammlung von Sorbitol in der

Linse [32]. Andere Autoren diskutierten die Entstehung von „Advanced Glycation Endproducts (AGE)“ also glykierten Proteinen in der Linse und die Glykierung der Natrium-Kalium-ATPase mit konsekutiver Funktionsminderung und Zelluntergang als Ursache der Katarakt [85].

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Katarakt beim erwachsenen Diabetiker gelten übereinstimmend hohes Lebensalter und das Bestehen einer Retinopathie. Manche Autoren beschreiben auch Zusammenhänge mit Diabetesdauer, Blutzuckereinstellung [36, 61], Hypertonus und Rauchen [44]. Beim juvenilen Diabetes sieht man Abhängigkeiten von Diabetesdauer, Lebensalter, Blutzuckereinstellung und Retinopathie.

Das Vorliegen einer Katarakt bei Diabetesmanifestation ist insgesamt selten [13]. In unserer Untersuchung gaben 6,3% der Patienten eine Katarakt seit Diabetesmanifestation an, wobei beide Gruppen gleich häufig betroffen waren. Auch an dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass nur wenige Patienten bei Diabetesdiagnose überhaupt von einem Augenarzt untersucht werden [30], sodass die tatsächliche Zahl, seit Krankheitsbeginn bestehender Katarakte wesentlich höher liegen dürfte. Im Krankheitsverlauf wird für insulinabhängige Diabetiker eine höhere Inzidenz beschrieben als für Patienten die nicht der Insulintherapie bedürfen [36]. Auch in unserer Arbeit war die Prävalenz des grauen Stars nach im Mittel etwa 11 Jahren Diabeteslaufzeit bei den LADA Patienten mit 41,2% höher als in der Vergleichsgruppe (30,6%), jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Abb. 3). Dieses Ergebnis wird auch nachvollziehbar angesichts der etwas höheren Retinopathiehäufigkeit bei den LADA Patienten. Beides geht auf eine schlechtere Diabeteseinstellung zurück. Bezüglich Lebensalter und HbA<sub>1c</sub> bei Aufnahme unterschieden sich die Gruppen nur unwesentlich.

## Glaukom

Nach einer australischen Querschnittsanalyse an Patienten im Alter zwischen 49 und 96 Jahren tritt das Glaukom bei Diabetikern ungefähr doppelt so häufig auf wie bei Stoffwechselgesunden [60]. Bei 5,5% der Diabetiker (gegenüber 2,8% der Nichtdiabetiker) wurde ein Glaukom anhand von Veränderungen am Augenhintergrund (Papillenexkavation) oder typischen Gesichtsfeldausfällen diagnostiziert. 6,7% der Diabetiker hatten einen erhöhten Augeninnendruck (3,5% der Stoffwechselgesunden). Keine Informationen liefert die Studie über die Anzahl der Diabetiker die in beiden Gruppen gezählt werden, also Patienten die sowohl einen erhöhten intraokulären Druck als auch morphologische Glaukomzeichen aufweisen. Die Gesamtzahl der Diabetiker mit Glaukom müsste also etwas unterhalb der Summe aus beiden Gruppen von 5,5% + 6,7% = 12,2% liegen. Im Rahmen der Retinopathie-Studie im US-Bundesstaat Wisconsin [45] wurde die Glaukomprävalenz nach im Mittel 11 Jahren Diabeteslaufzeit mit 3,4% angegeben. Das mittlere Lebensalter betrug 64,6

Jahre. Bei einer zweiten Untersuchung des Patientenkollektivs ergab sich eine 10-Jahres-Inzidenz von 6,9% für Patienten ohne Insulintherapie und 11,8% für insulinspritzende Personen. Insulin bekommen ja bei der generellen Abneigung der Hausärzte vor der Insulintherapie in der Regel die Patienten, die schon längerfristig besonders schlecht eingestellt sind. Als Risikofaktoren für die Glaukomentstehung gaben die Autoren höheres Lebensalter und die Notwendigkeit einer Insulintherapie an.

In unserer Untersuchung (mittleres Lebensalter 63,6 Jahre) lag bei 11,8% der LADA Patienten und bei 9% der Typ 2 Diabetiker ein Glaukom vor (Abb. 3). Bei jeweils der Hälfte der Personen war diese Diagnose schon vor der Diabetesmanifestation gestellt worden. Auch in der australischen Studie wird ein hoher Anteil von Glaukomdiagnosen vor der Diabetesaufdeckung beschrieben. Die relativen Anteile der Patienten mit grünem Star in unserer Studie liegen im Bereich der oben dargestellten Arbeiten. Unterschiede zwischen Diabetikern vom Typ LADA und vom Typ 2 traten nicht auf.

### Nephropathie

Die Prävalenz der beginnenden diabetischen Nephropathie lag in unserer Studie bei 33,3% der LADA Patienten und sogar bei 52,3% (davon 5,5% seit Manifestation) der Typ 2 Diabetiker und trat somit tendenziell öfter bei den Antikörper-freien Personen auf (Abb. 4). Die Prozentzahl der Typ 2 Diabetiker mit diabetischer Nierenerkrankung liegt deutlich oberhalb der Werte aus anderen Studien, deren Prävalenzen zwischen 7 und 36 Prozent liegen [20, 21, 40, 65, 84]. Allerdings verwendete beinahe jede Untersuchung eine andere Definition der Mikroalbuminurie. Auch hinsichtlich Diabetesdauer und ethnischer Zusammensetzung unterschieden sich die zitierten Studien deutlich. Für unsere Arbeit lautete der Grenzwert 20 mg Albumin/g Kreatinin. Vor allem für Patienten, deren Nierenfunktionsstörung sich im sogenannten „kreatininblinden Bereich“ bewegt (Normwert 0,66-1,25 mg/dl) [15], bedeutet dies eine sensitive Definition, wodurch sich teilweise die hohe Prävalenz der diabetischen Nephropathie bei unseren Patienten erklären lässt.

### Periphere diabetische Neuropathie

Die Ergebnisse der Studien zur Erfassung der peripheren Neuropathie liegen weit auseinander. In einer australischen Untersuchung an 1083 Diabetikern wurde die Neuropathie allein anhand der Resultate eines Zweipunkt-Diskriminationstests diagnostiziert [49]. Auf diese Weise ergab sich eine Neuropathiehäufigkeit von etwa 8% bei den IDDM- und etwa 17% bei den NIDDM Patienten. Isomaa und Mitarbeiter [35] bedienten sich eines

Erfassungs-Schemas in welchem klinische Untersuchung (Achillessehnen-Reflex, Vibrations- und Berührungsempfinden) und die Anamnese bezüglich subjektiver Symptome bewertet wurden. Die Prävalenzen für LADA- und Typ 2 Diabetiker betragen in dieser Studie 29% bzw. 27%. Die Pittsburgher Studie für diabetische Folgeerkrankungen [56] verwertete ebenfalls Daten wie subjektive Symptome, sensible und motorische Zeichen sowie den Achillessehnenreflex und diagnostizierte eine Neuropathie wenn sich in zwei der drei Bereiche positive Befunde ergaben. Es handelte sich um juvenile Typ 1 Diabetiker. In der Altersgruppe über 30 Jahre lag die Neuropathieprävalenz bei 58%, wobei die Diabetesdauer im Durchschnitt bereits 19,9 Jahre dauerte.

Die morphologischen Korrelate für die Entstehung der Symptome einer Neuropathie können sowohl an den Axonen als auch an den Nervenmarkscheiden auftreten. Je nach Schädigungsort und -ausmaß ergeben sich reversible oder irreversible Beschwerden für den Patienten. Von den Patienten unserer Untersuchung gaben in beiden Gruppen etwa drei Viertel (74,3 bzw. 75,0%) an, schon einmal Symptome einer nervalen Läsion im Sinne einer diabetischen Neuropathie verspürt zu haben. Häufig handelte es sich jedoch um vorübergehende Beschwerden. In Anlehnung an die Definition der Pittsburgher Studie betrug die Polyneuropathieprävalenz bei unseren Patienten 37,6% wobei die Antikörper-negativen Personen mit 38,8% geringfügig häufiger betroffen waren als die LADA Patienten mit 29,4% (Abb. 4). Wie auch in der Isomaa-Studie ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede für Diabetiker vom Typ LADA und vom Typ 2 .

### Diabetischer Fuß

Von 133 Patienten unserer Studie hatten 34 (26,6%) das Bild eines diabetischen Fuß-Syndroms. Dieser Anteil liegt über den Prävalenzen anderer Studien, welche sich im Bereich zwischen 6 und 20% bewegen [55, 62, 82], was sich möglicherweise damit begründen lässt, dass unsere Untersuchung an einem Diabeteszentrum stattfand und die Daten der zitierten Arbeiten auch allgemeinen Krankenhäusern sowie Arztpraxen entstammen.

Das diabetische Fuß-Syndrom trat etwas häufiger in der Gruppe der Typ 2 Diabetiker auf (28,3%) als bei den LADA Patienten (13,3%) (Abb. 4). Auch die periphere Polyneuropathie und die pAVK, welches die am stärksten prädisponierenden Faktoren für einen diabetischen Fuß sind [82], waren im Typ 2 Kollektiv etwas häufiger vertreten. Hinsichtlich der weiteren Risikofaktoren die in diversen Studien genannt werden wie Lebensalter, Diabetesdauer und HbA<sub>1C</sub> unterschieden sich unsere beiden Gruppen nicht voneinander. In einer Arbeit von Boyko und Mitarbeitern [10] wird auch hohes Körpergewicht als krankheitsfördernde Komponente beschrieben. Der Body-Mass-Index unserer Typ 2 Diabetiker lag signifikant höher als jener der Antikörper-positiven.

15% aller Diabetiker erleiden im Laufe ihres Lebens Amputationen [63]. Auch nach der St. Vincent Deklaration von 1989 [14] konnte diese Zahl nicht vermindert werden. Das Durchschnittsalter von Diabetikern mit Amputationen beträgt circa 72 Jahre [83]. Somit liegt die Prävalenz von Amputationen bei unseren Patienten mit 11,3% im erwarteten Bereich. Bei allen 15 Patienten mit Amputationen handelte es sich um Typ 2 Diabetiker, womit sich eine tendenzielle Häufung bei diesen Personen ergab. Hier muss jedoch auf die eher geringe Zahl von Antikörper-positiven Personen in unserer Studie hingewiesen werden, woraus sich eine eingeschränkte Beurteilbarkeit ergibt. Im übrigen sollte die Diagnosestellung und Typeneinteilung der Patienten selbstverständlich weit vor dem Eintreten einer solch gravierenden Komplikation erfolgt sein. Besonders tragisch ist natürlich die Situation, wenn schon vor der Aufdeckung des Diabetes eine Amputation notwendig wird. Auch in unserem Patientenkollektiv war es bei 3 Typ 2 Patienten vor der Diabetesdiagnose zu Amputationen gekommen. Trotz der vorhandenen Häufungstendenz von Amputationen bei Typ 2 Diabetikern kann dieses Kriterium natürlich nicht für eine rechtzeitige Typendifferenzierung herangezogen werden.

### Arterieller Hypertonus

Für das vermehrte Vorkommen von arteriellem Hypertonus bei Typ 1 Diabetikern wird vor allem der renoparenchymatöse Pathomechanismus verantwortlich gemacht [39]. Ein essentieller Hypertonus kommt in dieser Patientengruppe nicht häufiger vor als in der Gesamtbevölkerung. Diese Aussagen basieren auf Untersuchungen an juvenilen Typ 1 Diabetikern.

Beim Typ 2 Diabetiker hingegen ist die Prävalenz des essentiellen Bluthochdrucks gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht [17, 37]. Der Hypertonus wird dabei als wichtiger Faktor des metabolischen Syndroms gesehen, bei welchem einander begünstigende Wechselwirkungen zwischen Bluthochdruck, Übergewicht, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Fettstoffwechselstörungen bestehen. Doch auch Nierenfunktionsstörungen scheinen ihren Beitrag zum hohen Anteil an Hypertonuspatienten unter Typ 2 Diabetikern zu leisten [38].

Bei Verwendung der WHO-Hypertonuskriterien (Blutdruckwerte  $\geq 160/95$  mmHg) [39] ergab sich in deutschen Studien, dass knapp über 50% aller Diabetiker einen Hypertonus aufwiesen [29, 37]. Unter den über 60jährigen Patienten lag der Anteil bei fast drei Viertel.

Die finnische Studie von Isomaa und Mitarbeitern [35] verwendete, wie auch unsere Untersuchung, als Bluthochdruckkriterien das Bestehen einer antihypertensiven Therapie oder gemessene Werte  $\geq 160/95$  mmHg. Positive Befunde ergaben sich auf diese Weise bei 58% der LADA Patienten und bei 75% der Typ 2 Diabetiker, was einer signifikanten Häufung in der Typ 2 Gruppe

entsprach. Vermutet wurde deshalb, dass bei den LADA Patienten weniger Fälle eines metabolischen Syndroms aufgetreten waren.

In unserer Untersuchung lag der Anteil der Hypertonuspatienten in der LADA Gruppe mit 70,6% nicht wesentlich niedriger als in der Fraktion der Typ 2 Diabetiker, wo 76,4% betroffen waren (Abb. 4). Zwar zeigte sich im LADA Kollektiv, wo alle 5 Nephropathieerkrankten auch einen Hypertonus aufwiesen, eine deutlichere Korrelation (100% Übereinstimmung) dieser beiden Parameter im Sinne eines renalen Hypertonus als in der Typ 2 Gruppe (73,6% Übereinstimmung), dennoch hatte ein relativ hoher Anteil von 5 nierengesunden LADA Personen einen essentiellen Bluthochdruck. Bei 2 LADA Patienten musste ein sekundärer Hypertonus anderer Genese (Nierenzellkarzinom, Anämie) vermutet werden.

Auch zum Manifestationszeitpunkt der Diabeteserkrankung lagen die Hypertonusprävalenzen der beiden Vergleichsgruppen nahe beieinander (29,4% bzw. 32,5%), sodass sich aufgrund unserer Ergebnisse das Vorhandensein bzw. Fehlen eines Bluthochdrucks nicht für eine Diabetes-Typendifferenzierung verwenden lässt. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Aussage der Studie von Isomaa und Mitarbeitern. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass in beiden Ansätzen, aufgrund der hohen Zahl bereits unter blutdrucksenkender Therapie stehender Personen, ein etwas verwaschenes Bild der Hypertonusprävalenzen entstehen muss. Eine antihypertensive Behandlung wird Diabetikern vielfach bereits bei Werten über 140/90 mmHg angeraten, um der Entstehung einer diabetischen Nephropathie vorzubeugen.

### Makroangiopathie

Sowohl unter den LADA-, wie auch unter den Typ 2 Diabetikern, war etwa jeder zweite Patient von einer makroangiopathischen Erkrankung betroffen. Obwohl sich die Prävalenzen für die einzelnen Formen der Makroangiopathie in den beiden Gruppen kaum unterschieden, so war doch festzustellen, dass im LADA Kollektiv zur Diabetesmanifestation nur ein einziger Fall einer klinisch festgestellten Makroangiopathiefolge (Angina pectoris) vorlag. Demgegenüber stehen 24 Fälle in der Typ 2 Gruppe. Die am häufigsten genannten Erkrankungen vor Diabetesdiagnose waren hier Angina pectoris mit 7 (6,0%) Fällen und die pAVK mit 8 (6,9%) betroffenen Patienten. Melton und Mitarbeiter gaben eine pAVK-Prävalenz bei Manifestation des Diabetes im Erwachsenenalter von 8% an [58]. Als Hauptursachen für die Entwicklung einer Makroangiopathie beim Typ 2 Diabetiker werden im Allgemeinen die Faktoren des metabolischen Syndroms gesehen. Beim Typ 1 Diabetiker hingegen entsteht die Makroangiopathie in erster Linie bei einer dauerhaft schlechten Diabeteseinstellung, auch eine Nierenfunktionsstörung kann zu der Gefäßerkrankung beitragen [57]. Auch bei den LADA Personen in unserer Studie bestand eine deutliche Korrelation von 80,0% zwischen Nephropathie

und Makroangiopathie. In der Typ 2 Gruppe waren 54,0% der Patienten von beiden Erkrankungen betroffen.

Alle 12 Schlaganfallpatienten waren Typ 2 Diabetiker. Dennoch ließ sich bei unserer Patientenzahl von 133 keine statistische Tendenz erkennen.

Verglichen mit den insgesamt 23 Fällen von Angina pectoris in der Vorgeschichte, überrascht die hohe Zahl von 19 Infarktpatienten. Dies hängt möglicherweise mit der Tatsache zusammen, dass bei Diabetikern der Anteil stummer Infarkte relativ hoch liegt, also vom Patienten keine pectanginösen oder Infarktschmerzen bemerkt werden, später ein Herzinfarkt aber beispielsweise noch durch EKG-Veränderungen diagnostiziert werden kann [50].

### Fettstoffwechselstörungen

Diverse Studien legten unterschiedliche Grenzwerte für die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung bzw. für die Indikation zur nichtmedikamentösen oder medikamentösen Therapie fest. Nimmt man die Grenzwerte der PROCAM-Studie [4] als Grundlage (Triglyceride < 200 mg/dl, Gesamt-Cholesterin < 200 mg/dl), so liegen etwa zwei Drittel aller Erwachsenen oberhalb dieser Werte. Die 4S-Studie [75] wies den therapeutischen Nutzen einer Senkung von LDL-Cholesterin hinsichtlich der Inzidenz von koronaren Ereignissen nach, wobei jedoch die koronare Mortalität nicht signifikant verändert wurde, und legte deshalb den Grenzwert für LDL-Cholesterin für Typ 2 Diabetiker auf 130 mg/dl fest.

Bei Verwendung der PROCAM-Grenzwerte ergab sich für unsere Patienten in beiden Vergleichsgruppen eine Prävalenz für Fettstoffwechselstörungen von etwa 70%. Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin war in beiden Gruppen ähnlich hoch. Die Triglycerid-Werte lagen bei den LADA Diabetikern jedoch tendenziell niedriger und HDL-Cholesterin sogar signifikant günstiger als bei den Typ 2 Patienten (Abb. 9).

Dies deckt sich mit der Theorie, wonach bei Typ 1 Diabetikern ohne Nephropathie Störungen der Lipidwerte meist durch einen Insulinmangel bedingt sind. Dagegen weisen sie bei ausreichender Insulinversorgung in der Regel normale Triglycerid- und HDL-Spiegel auf [72, 96]. Unsere LADA Patienten, die insgesamt nur mäßig erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte und demnach eine relativ suffiziente Insulinsubstitution hatten, zeigten ähnliche Lipidwerte wie sie für Typ 1 Diabetiker beschrieben wurden.

Demgegenüber bestehen bei Typ 2 Diabetikern, trotz zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung, nicht selten erhöhte VLDL- und Triglyceridwerte und damit zusammenhängend niedrige HDL-Spiegel [5, 43]. Es gibt jedoch auch anders lautende Studien, in welchen eine Verbesserung der Fettwerte unter einer guten Diabeteseinstellung bei Typ 2 Diabetikern beschrieben wird [z.B.86].

Das Hauptproblem der Fettstoffwechselstörungen liegt in deren vorrangigen Rolle in der Verursachung einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität. Bei Typ 1 und Typ 2 Patienten kommen in ihrer Struktur veränderte VLDL- bzw. LDL-Partikel vor. Diese morphologisch veränderten Partikel besitzen ein starkes atherogenes Potential, auch wenn die Gesamtwerte dieser Lipidfraktionen nur geringgradig erhöht sind [51].

### Hypoglykämieeigung

Die Hypoglykämieeigung kennzeichnet vor allem den instabilen Typ 1 Diabetes. Etwa 10% der Typ 1 Patienten haben mindestens eine schwere Hypoglykämie pro Jahr [87]. In der UKPDS-Studie lag der Anteil der Typ 2 Diabetiker mit dieser Komplikation unter 2% [92]. Eine schwere Hypoglykämie war hierbei definiert als Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung oder Bewusstseinsverlust, die mit intravenöser Glukosegabe oder Glukagoninjektion behandelt wurde.

Die Grenze für objektiv nachgewiesene Hypoglykämien wird häufig mit 60 mg/dl Blutglukose angegeben [6]. Auf Grundlage dieser Definition ergab sich in unserer Untersuchung eine hochsignifikante Häufung gemessener Unterzucker bei den LADA Patienten (68,8%) gegenüber den Typ 2 Diabetikern (25,0%) (Abb. 5). Die Ursache ist eine gestörte Gegenregulation in der Unterzuckerphase durch die Hormone Glukagon und Adrenalin bei den LADA Diabetikern, wie sie auch für juvenile Typ 1 Patienten beschrieben worden ist [7].

Auch subjektive vegetative Unterzuckersymptome hatten signifikant mehr LADA Diabetiker als Typ 2 Patienten wahrgenommen (87,5% vs. 60,2%). Auch traten diese Symptome bei den LADA Personen insgesamt in höherer Frequenz auf. Die subjektive Wahrnehmung einer Hypoglykämie beginnt nicht ab einem einheitlichen Blutglukosewert, sondern ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie Diabetesdauer, Blutglukoseeinstellung, Hypoglykämiedauer und -häufigkeit. Hinsichtlich Blutglukoseeinstellung brachten unsere beiden Gruppen ähnliche Voraussetzungen mit ( $HbA_{1C}$ -Werte), sodass wahrscheinlich nicht von einer Häufung von Pseudohypoglykämien in einer Gruppe ausgegangen werden kann, wenngleich der aktuelle  $HbA_{1C}$ -Wert nur einen sehr eingeschränkten Zeitraum der Blutglukoseeinstellung erfasst. Bei Typ 1 Diabetikern kommt es nach mehreren Jahren Diabetesdauer zu einer zunehmenden Verschlechterung der Hypoglykämiewahrnehmung [31]. Eventuell muss bei den LADA Patienten eine noch höhere Unterzuckerfrequenz in Betracht gezogen werden als anamnestisch angegeben, zumal sich auch mit zunehmender Unterzuckerhäufigkeit die subjektive Wahrnehmungsfähigkeit verschlechtert [11].

Subjektive neuroglukopenische Symptome gaben in beiden Gruppen etwa ein Viertel der Patienten an. Das höhere Vorkommen schwerer Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetikern spiegelt sich somit für die LADA Patienten in unserer

Erhebung nicht wieder. Zwar wurden in unserer Befragung Symptome erfasst, die auf eine zunehmende Funktionsstörung des zentralen Nervensystems schließen lassen, es wurde jedoch keine weitere Unterscheidung hinsichtlich Bewusstseinsstörung, -verlust und Erfordernis von Fremdhilfe [64] gemacht. Deshalb mag ein etwas unscharfes Bild der schweren Form der Hypoglykämie entstehen.

Der objektive Nachweis einer Unterzuckerphase wie auch die anamnestische Angabe von vegetativen Hypoglykämiesymptomen sind jedoch gute Hinweise für die Diabetes-Typendifferenzierung.

### Blutzuckerinstabilität

Schlichtkrull und Mitarbeiter versuchten im Jahre 1965 das Ausmaß der Blutzuckerinstabilität bei Diabetikern mit einem einzelnen Zahlenwert auszudrücken [78]. Sie erfassten bei ihren Patienten die Blutglukosewerte von jeweils 6 Messungen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen und entwickelten eine Formel, deren Ergebnis, der sogenannte M-Wert, möglichst genau mit der klinischen Einschätzung der Blutzuckerinstabilität durch Fachärzte korrelieren sollte. Nach einigen Formelmodifikationen kamen sie zu dem Ergebnis, dass der M-Wert ein gutes Maß für die Blutzuckerinstabilität sei. Service und seine Mitarbeiter maßen bei ihren Patienten die Blutglukose kontinuierlich über einen Zeitraum von 48 Stunden und postulierten eine hohe mittlere Amplitudenschwankung der Blutzuckerwerte (Mean amplitude of glycemic excursions MAGE) als Charakteristikum eines instabilen Diabetes mellitus [80]. Bei der Berechnung des M-Wertes setzt man den aktuell gemessenen Blutzuckerwert in Bezug zu einem Standardwert, wobei eine Hypoglykämie um so schwerer gewichtet wird, je höher der Standardwert gewählt ist. Weder bei hohem noch bei niedrigem Standardwert ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen unseren beiden Vergleichsgruppen. Die offensichtlich bei den LADA Diabetikern häufiger vorkommenden Hypoglykämien spiegelten sich kaum im M-Wert wieder.

Ein Risikofaktor für einen besonders instabilen Diabetes ist eine sehr niedrige endogene Insulinproduktion [71]. Der Nüchtern-C-Peptid-Spiegel der LADA Personen lag in unserer Studie hochsignifikant tiefer als in der Typ 2 Gruppe. Der MAGE war in unseren Berechnungen bei den LADA Patienten zwar geringfügig höher als bei den Typ 2 Diabetikern, es ergab sich jedoch keine statistische Tendenz. Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses sind zwei Tatsachen von besonderer Bedeutung: zum einen basiert die Berechnung der MAGE in unserer Arbeit auf den Blutzuckerbestimmungen, die im Rahmen der Stationsroutine durchgeführt wurden und nicht auf einer kontinuierlichen Blutglukosemessung, wodurch sich zwangsläufig eine Nivellierung der Werte ergibt, da die eigentlichen Blutzuckerspitzen oft nicht erfasst werden. Zum anderen begann die Aufzeichnung der Werte bei unseren Patienten gleich nach

stationärer Aufnahme und nicht erst nach einer bestmöglichen Blutzuckerstabilisierung. Einerseits wäre eventuell nach einer Stabilisierungsphase ein gut behandelbarer Diabetes leichter von einem besonders instabilen Fall abgrenzbar, andererseits war ein gedanklicher Ansatz unseres Projektes, inwieweit sich Unterschiede zwischen den Diabetestypen im Rahmen des normalen Stationsablaufes feststellen lassen, wo versucht wird, die Zahl der Krankenhaustage eines Patienten möglichst gering zu halten. Mittels der siebenmal täglich durchgeführten Blutzuckerbestimmung konnten weder der M-Wert noch die MAGE zur Typendifferenzierung dienen.

## Therapie

Von den 17 LADA Diabetikern standen zum Zeitpunkt der Untersuchung alle unter Insulintherapie bzw. wurden gerade auf Insulin umgestellt. In beiden Vergleichsgruppen war etwa jeder zehnte Patient bereits zu Krankheitsbeginn auf Insulin eingestellt worden. Auch in der Typ 2 Gruppe war der Anteil mit Insulin behandelter Patienten mit 92,2% sehr hoch, wobei gesagt werden muss, dass im Diabeteszentrum München-Bogenhausen, zum Erreichen des individuellen Therapieziels, eine möglichst frühzeitige Insulinbehandlung der Patienten angestrebt wird. Es ist also davon auszugehen, dass bei weitem nicht alle mit Insulin therapierten Personen tatsächlich einen IDDM hatten. Dies legen auch die signifikant höheren C-Peptid-Werte in der Antikörper-negativen Gruppe nahe (Abb. 11). Trotz dieser frühzeitigen Umstellung von Typ 2 Diabetikern auf Insulin war das insulinfreie Intervall der LADA Patienten tendenziell noch kürzer (6,3 vs. 9,8 Jahre) (Abb. 6). Zimmet und Mitarbeiter [97] zeigten in einer Studie, dass GAD-positive Patienten weitaus häufiger insulinpflichtig werden als Antikörper-negative. Auch die LADA Patienten der UKPDS wurden innerhalb der ersten 6 Jahre nach Diagnosestellung weitaus häufiger insulinpflichtig als die Typ 2 Diabetiker (84% der GAD-positiven, 94% der ICA-positiven vs. 14% der AK-negativen Patienten).

Der Typ 2 Diabetes tritt häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf [18, 79] und ist in der Regel durch eine ausgeprägte periphere Insulinresistenz gekennzeichnet. Auf dieser Grundlage werden die in der Typ 2 Gruppe im Durchschnitt höheren Zahlen (56,2 vs. 46,8 IE) der täglich gespritzten Insulineinheiten einleuchtend (Abb. 7), obwohl bei diesen Patienten noch eine bessere endogene Insulinproduktion vorhanden war. Die Unterschiede der zugeführten Insulinmengen erreichten jedoch kein statistisch verwertbares Niveau. In diesem Zusammenhang ist beachtenswert, dass bei einer frühzeitigen Einstellung der Typ 2 Patienten auf Insulin, d.h. bei einer noch relativ höheren vorhandenen endogenen Insulinrestsekretion und relativ geringer ausgeprägten Insulinresistenz, der Insulinbedarf niedriger ist als im fortgeschrittenen Stadium des sogenannten Sekundärversagens, also nach gänzlichem Versagen der oralen medikamentösen Diabetestherapie. Die Standardabweichung der

gespritzten Insulineinheiten (IE) war mit über 30 in beiden Gruppen sehr hoch. Nach unseren Ergebnissen lässt sich aus der Zahl der benötigten Insulineinheiten kein Hinweis auf den Antikörperstatus der Patienten gewinnen.

### Familienanamnese

Die familiäre Häufung des Typ 1 Diabetes ist in diversen Studien belegt worden. In einer österreichischen Untersuchung [95] mit 863 juvenilen Diabetikern hatten 5,8% der Kinder mindestens einen Elternteil, welcher ebenfalls am Diabetes Typ 1 erkrankt war. Das Vorkommen eines IDDM Patienten in der Verwandtschaft war bei diesen Kindern fast 30fach erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Eine italienische Fall-Kontroll-Studie [3] überprüfte die Häufigkeit von Verwandten ersten oder zweiten Grades mit Typ 1 Diabetes bei diabetischen Kindern im Vergleich zu einer Gruppe von stoffwechselgesunden Kindern. Der Anteil positiver Familienanamnesen lag in der Diabetesgruppe mit 15,4% signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 4,4%.

Unsere Untersuchung zeigte ein hochsignifikant häufigeres Vorkommen von Typ 1 Diabetikern in der Verwandtschaft der LADA Patienten (23,5%) gegenüber dem Vorkommen bei Verwandten der Typ 2 Diabetiker (5,1%) (Abb. 8). Der Anteil positiver Familienanamnesen für Typ 1 Diabetes war in unserer Studie höher im Vergleich zur italienischen Arbeit. Dies lässt sich wohl am einfachsten dadurch erklären, dass aufgrund des wesentlich höheren Lebensalters unserer Patienten, Informationen über eine größere Zahl von Verwandten ersten oder zweiten Grades wie zum Beispiel eigene Kinder vorliegen.

Auch wenn in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes noch viele Unklarheiten herrschen, so lassen unsere Ergebnisse doch eine gemeinsame genetische Prädisposition für die Entwicklung eines juvenilen Diabetes einerseits und eines LADA Diabetes andererseits vermuten.

Für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes geht man heute im allgemeinen von einer multigenetischen Grundlage aus. Zahlreiche Studien [z.B. 53] zeigten die familiäre Häufungstendenz von Diabetes Typ 2 und metabolischem Syndrom. Die Familienanamnese bezüglich dieser Erkrankung ergab in unserer Untersuchung eine Häufungstendenz bei den Typ 2-Patienten (50,5%). Doch auch in der LADA Gruppe kam ein Typ 2 Diabetes bei Verwandten ersten oder zweiten Grades mit 28,6% recht häufig vor. Bei annähernd 6 Millionen diagnostizierten Typ 2 Diabetikern unter etwa 80 Millionen in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Menschen ist die Wahrscheinlichkeit einen Diabetiker als Verwandten ersten oder zweiten Grades zu haben natürlich für jede Person relativ hoch. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer beliebigen Person in Deutschland bereits ein Diabetes Typ 2 diagnostiziert worden ist, beträgt etwa 7,5%. Dieser Wert multipliziert sich mit der Anzahl der Verwandten über die der jeweilige Patient Angaben hinsichtlich einer etwaigen

Diabeteserkrankung machen kann. So erklärt sich der hohe Prozentsatz von Typ 2 Diabetikern in der Verwandtschaft auch bei den LADA Patienten. Außerdem existieren Studien, die eine genetische Interaktion zwischen Diabetes mellitus-Typ 1 und -Typ 2 vermuten lassen [16, 28] in dem Sinne, dass eine positive Familienanamnese für Diabetes Typ 1 den Phänotyp eines Typ 2 Diabetes beeinflussen könnte oder dass das Vorliegen eines Typ 2 Diabetes in der Verwandtschaft möglicherweise die Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz auch bei einem Typ 1 Diabetiker begünstigen könnte. Eine weitere Studie konnte Zusammenhänge zwischen einer Typ 1 Erkrankung und einer positiven Typ 2 Familienanamnese zwar nicht bestätigen [3], dennoch lässt sich das häufige Vorkommen von Typ 2 Diabetikern auch in der Verwandtschaft der LADA Personen durch die genannten Statistiken und Untersuchungen ausreichend erklären.

Somit lässt sich sagen, dass die positive Familienanamnese bezüglich Typ 1 sehr gut für die Typendifferenzierung geeignet ist. Ein Typ 2 Diabetes in der Verwandtschaft gibt hingegen kaum differentialdiagnostische Hilfe.

## 5. Zusammenfassung

Die klinische Unterscheidung des latenten Autoimmun-Diabetes (LADA) vom Typ 2 Diabetes bereitet immer wieder Schwierigkeiten. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war deshalb, inwieweit sich Zusammenhänge zwischen klinischen Kriterien und dem Vorkommen von Diabetes-Autoimmunantikörpern im Blut feststellen lassen. Hierzu wurden 133 zufällig ausgewählte, stationäre Patienten im Alter von 33 bis 79 Jahren mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 oder unklarer Typ untersucht.

Alle nach einem Zufallsprinzip ausgesuchten 133 Patienten wurden auf Autoimmunantikörper getestet. Dabei fanden sich die GAD-Antikörper in 12,8%, ICA in 6,0% und IA-2 in 0,8% der Fälle. Alle ICA- bzw. IA-2-positiven Proben reagierten auch GAD-positiv.

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei folgenden anamnestischen und klinischen Kriterien:

Das Vorkommen von Diabetes mellitus-Typ 1 in der Verwandtschaft war mit 23,5% bei den Antikörper-positiven LADA Patienten hochsignifikant im Vergleich zu den Typ 2 Diabetikern mit 5,1% erhöht ( $p < 0,01$ ).

Ebenfalls hochsignifikant häufiger war der objektive Nachweis einer Hypoglykämie mittels Blutzuckermessung auf der Station: 68,8% bei LADA Patienten gegenüber 25,0% bei Typ 2 Diabetikern.

Auch das Hypoglykämieempfinden in Form vegetativer Symptome, während des Klinikaufenthaltes oder in der Zeit davor, wurde von signifikant ( $p < 0,05$ ) mehr Antikörper-positiven (87,5%) als -negativen Personen (60,2%) angegeben.

Der Body-Mass-Index war zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation bei den LADA Patienten hochsignifikant niedriger als bei den Typ 2 Diabetikern. Auch zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Differenz noch signifikant.

47,1% der LADA Diabetiker hatten zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose ungewollt Gewicht abgenommen, was hochsignifikant häufiger war als bei den Typ 2 Diabetikern (12,9%). Signifikant öfter fand sich in der LADA Gruppe auch das Symptom der Polydipsie oder der Polyurie (85,7% vs 57,8%).

Der Mittelwert des Nüchtern-C-Peptids lag bei LADA Patienten hochsignifikant unter dem Typ 2 Durchschnitt, der HDL-Cholesterinwert signifikant darüber.

Eine statistische Häufungstendenz zeigten folgende Parameter:

Die Prävalenzen der diabetischen Nierenerkrankung sowie der Amputation beim diabetischen Fuß-Syndrom scheinen bei Typ 2 Diabetikern höher zu liegen als bei LADA Patienten.

Das insulinfreie Intervall der LADA Diabetiker war tendenziell kürzer als das der Typ 2 Patienten. Die Triglyceridwerte der LADA Gruppe lagen tendenziell niedriger.

Ein Leistungsknick als Diabetesmanifestationssymptom trat bei LADA Patienten öfter auf. Dagegen war die Familienanamnese für Typ 2 Diabetes in der Antikörper-negativen Gruppe etwas häufiger positiv.

Alle anderen Werte zeigten weder Signifikanz noch Tendenz:

Dies war der Fall bei diabetischen Begleiterkrankungen der Augen (Retinopathie, Katarakt, Glaukom), der Nerven (diabetische periphere Neuropathie) und beim diabetischen Fuß-Syndrom.

Auch in der Hypertonieneigung und im Vorkommen von makroangiopathischen Krankheitsbildern war keine Tendenz erkennbar.

Die Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen war ähnlich. Ebenso wenig unterschieden sich die täglich gespritzten Insulinmengen voneinander.

Die Symptome Polyphagie, Appetitlosigkeit sowie Infekte zum Diabeteserkrankungsbeginn wurden von beiden Vergleichsgruppen gleich häufig berichtet. Ebenso verhielt es sich mit der Angabe von subjektiven neuroglukopenischen Symptomen im Krankheitsverlauf.

Für die Parameter M-Wert und MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) ergaben sich bei LADA- und Typ 2 Diabetikern ähnliche Ergebnisse.

Die Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen sowie die Höhe des HbA1c-Wertes zeigten ebenfalls keine statistischen Differenzen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aanstoot HJ, Kang SM, Kim J, Lindsay LA, Roll U, Knip M, Atkinson M, Mose-Larsen P, Fey S, Ludvigsson J, et al.: Identification and characterisation of glima 38, a glycosylated islet cell membrane antigen, which together with GAD 65 and IA2 marks the early phases of autoimmune response in 1 diabetes. *J Clin Invest* 97 (12) (1996): 2772-83
2. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20 (4) (1974): 470-5
3. Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, Verrotti A, Blasetti NA, Di Oriè F: Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Acta Diabetol* 35 (1998): 57-60
4. Assmann G, Schulte H: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 70 (1992):733-737
5. Bagdade JD, Buchanan WE, Kuusi T, Taskinen M-R: Persistent abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis* 10 (1990): 232-239
6. Berger M: Diabetes mellitus. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München-Jena 2000
7. Bolli GB: From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 4 (1990): 333-349
8. Bonser A, Garcia-Webb P: C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 19 (1984): 297-352
9. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2(7892) (1974): 1279-83
10. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG: A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 22 (1999): 1036-1042
11. Cryer PE: Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. *Diabetes* 41 (1992): 255-260

12. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hövener G: Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 425 (1998): 35-41
13. Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF: Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child* 76(2) (1997): 118-120
14. Diabetes Care and Research in Europe: The St. Vincent Declaration. *Diabet Med* 7 (1990): 360-362
15. Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*. 3. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1999): 547
16. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ: The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care* 21 (1998): 610-614
17. Feldt-Rasmussen B, Norgaard K, Jensen T, Deckert T: Hypertension in the course of IDDM and its pathogenetic mechanism. *J Diabetic Complications* 4 (1990): 60-62
18. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34 (1991): 416-422
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 (1972): 499-502
20. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34 (1991): 655-661
21. Gatling W, Knight C, Mullee MA, Hill RD: Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabetic Med* 5 (1988): 343-347
22. Gepts W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14 (10) (1965): 619-633
23. Gleichmann H, Bottazzo CF: Progress towards standardisation of ICA. *Diabetes* 36 (5) (1987): 578-84

24. Gottsäter A, Landin- Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G:  $\beta$ -cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes care* 16 (1993): 902-910
25. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35(2) (1986): 237-241
26. Gurlek A, Erbas T, Gedik O: Frequency of severe hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes during conventional insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 (3) (1999): 220-4
27. Hagopian WA, Karlsen AE, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Grubin CE, Sundkvist G, Petersen JS, Boel E, Dyrberg T, Lernmark A: Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *J Clin Invest* 91(1) (1993): 368-374
28. Haiyan L, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T: Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000): 589-594
29. Hanefeld M, Schulze J, Fischer S, Julius U, Schmechel H, Haller H: The Diabetes Intervention Study (DIS): a cooperative multiintervention trial with newly manifested type II diabetics: preliminary results. *Monogr Atheroscler* 13 (1985): 98-103
30. Hauner H, Ferber L v; Köster I: Ambulante Versorgung von Diabetikern. Eine Analyse von Krankenkassendaten der AOK Dortmund. *Dtsch med Wschr* 119 (1994): 129
31. Heller SR, Macdonald IA: Physiological disturbances in hypoglycaemia: effect on subjective awareness. *Clin Sci* 81 (1991): 1-9
32. Heyningen R v: Formation of polyols by the lens of the rat with sugar cataract. *Nature* 184 (1959): 194-195
33. Home P: Type 2 diabetes and Reaven's syndrome. *Diabet Med* 6(7) (1989): 559-60
34. Humfeld S, Reinauer H: Hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse der glykosylierten Hämoglobine. *Lab Med* 8 (1984): 385

35. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen M-R, Tuomi T, Groop LC, Sarelin L: Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes care* 22(8) (1999): 1347-53
36. Janghorbani M, Jones RB, Allison SP Incidence of and risk factors for cataract among diabetes clinic attenders. *Ophthalm Epidemiol* 7 (2000): 13-25
37. Janka HU, Standl E, Bloss G, Oberparleiter F, Mehnert H: Zur Epidemiologie der Hypertonie bei Diabetikern. *Dtsch med Wschr* 103 (1978): 1549-1555
38. Janka HU: Proteinurie bei Diabetes mellitus - auch beim Typ II ein prognostischer Indikator?. *Dtsch med Wschr* 112 (1987): 1443-1444
39. Janka HU: Hypertonie und Diabetes mellitus. *Inn Med* 48 (1993): 157-161
40. Jerums G, Cooper ME, Seeman E, Murray RM, McNeill JJ: Comparison of early renal dysfunction in type I and type II diabetes: differing associations with blood pressure and glycaemic control. *Diab Res Clin Pract* 4 (1988): 133-141
41. Kahn CR: Insulin resistance: a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 315 (1986): 252-254
42. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M: A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 320(14) (1989): 881-886
43. Kennedy AL, Lappin TRJ, Lavery TD, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD: Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Brit Med J* (1978/II): 1191-1194
44. Klein BE, Klein R, Moss SE: Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92(9) (1985): 1191-1196
45. Klein BE, Klein R, Moss SE: Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 81 (1997): 743-747
46. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De Mets DL: The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 (1984): 520- 526

47. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De Mets DL: The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102 (1984): 527-532
48. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De Mets DL: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *J Amer med Ass* 260 (1988): 2864-2871
49. Knuiman MW, Welborn TA, Mc Cann VJ, Stanton KG, Constable IJ: Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35 (1986): 1332-1339
50. Koistinen MJ: Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetic subjects. *Brit med J* 301 (1990): 92-95
51. Kuksis AJ, Myher JJ, Geher K: Decreased plasma phosphatidylcholine/free cholesterol ratio as an indicator of risk for ischemic vascular disease. *Arteriosclerosis* 2 (1982): 296-302
52. Levy-Marchal C, Papoz L, Beaufort C de, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P: Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diab Med* 9(1992): 279-284
53. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G: Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC Study. *Diabetologia* 40 (1997): 963-970
54. Lövestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD: The temporal development of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus during 15 years diabetes duration. *Diab Res Clin Pract* 45 (1999): 15-23
55. Mancini L, Ruotolo V: The diabetic foot: epidemiology. *Rays* 22(4) (1997): 511-523
56. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ: Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 38(11) (1989): 1456-1461
57. Mehnert H, Standl E, Usadel K-H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart- New York (1999): 334

58. Melton LJ, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR: Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 3 (1980): 650-654
59. Meurer KA: Arterielle Hypertonie. In: Lehrbuch der inneren Medizin. Hrsg.: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart- New York (1984): 127
60. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR: Open-angle glaucoma and diabetes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 104 (1997): 712-718
61. Montgomery EL, Batch JA: Cataracts in insulin-dependent diabetes mellitus: sixteen years' experience in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 34(2) (1998): 179-182
62. Morgan CL, Currie CJ, Stott NCH, Smithers M, Butler CC, Peters JR: The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med* 17 (2000): 146-151
63. Moss SE, Klein R, Klein BE: Long-term incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. *Arch Fam Med* 5 (1996): 391-398
64. Mühlhauser I, Berger M, Sonnenberg G, Koch J, Jörgens V, Schernthaner G, Scholz V: Incidence and management of severe hypoglycemia in 434 adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes care* 8 (1985): 268-273
65. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J: A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 7 (1993): 996-1003
66. Niskanen L, Karjalainen J, Sarlund H, Siitonen O, Uusitupa M: Five-year follow-up of islet cell antibodies in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34 (1991): 402-408
67. Niskanen L, Siitonen O, Karjalainen J, Uusitupa M: Hyperglycaemic symptoms before diagnosis of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus in relation to 5-year outcome. *J Int Med* 231 (1992): 397-402
68. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 222 (4630) (1983): 1337-9

69. Passini N, Larigan JD, Genovese S, Sinigaglia F, Rogge L: The 37/40-kilodalton autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus is the putative tyrosine phosphatase IA-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 (20) (1995): 9412-6
70. Pfeiffer M, Pfeiffer EF: Die diabetische Retinopathie. *Deutsches Ärzteblatt* 81 (1984): 3737-3741
71. Pickup JC: Brittle Diabetes. *International Textbook of Diabetes Mellitus* (1992) John Wiley & Sons Ltd.; 1059-1071
72. Pietri A, Dunn F, Raskin P: The effect of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels: a comparison of conventional therapy and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 29 (1980): 1001-1005
73. Popplewell P, Wong G, Phillips P: The eye in diabetes. Key points for the general practitioner. *Aust Fam Phys* 26 (1997): 373-381
74. Proos LA, Kobbah M, Tuvemo T: Clinical characteristics of insulin-dependent diabetes mellitus in children at diagnosis. *Ups J Med Sci* 102(2) (1997): 121-131
75. Pyörälä K, Petersen TR, Kjekshus J, Faergmann O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20 (1997): 614-620
76. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, Knowles WJ, Zimmet PZ: Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 41(4) (1992): 548-551
77. Schiel R, Müller UA: GAD autoantibodies in a selectio-free population of insulin-treated diabetic patients: indicator of a high prevalence of LADA?. *Diabetes Res Clin Pract* 49 (2000): 33-40
78. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M: The M-Value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177 (1965): 95-102
79. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB et al.: Clustering of dyslipidaemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 45 (1996): 699-706

80. Service J, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19(9) (1970): 644-655
81. Solimena M, De Camilli P: Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 14(10) (1991): 452-7
82. Sonnaville JJ de, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ: The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 35 (2-3) (1997): 149-156
83. Spraul M, Berger M, Huber HG: Prospective documentation of amputations in Northrhine. *Diabetologia* 42(Suppl.1) (1999): A304
84. Standl E, Stiegler H: Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater Munich area. *Diabetologia* 36 (1993): 1017-1020
85. Stevens A: The contribution of glycation to cataract formation in diabetes. *J Am Optom Assoc* 69 (1998): 519-530
86. Taskinen MR, Kuusi T, Helve E: Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis* 8 (1988): 168-177
87. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 90(4) (1991): 450-459
88. The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329 (1993): 977-986
89. Treskes M, Adriaansen HJ, van der Leur SJ, Idema RN, Pequeriaux N, Pronk C: Multicentre evaluation of the EBIO plus glucose analyser. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34 (9) (1996): 777-84
90. Tuomi T, Carlsson AL, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, Ehrnström BO, Forsen B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD-antibodies. *Diabetes* 48 (1999): 150-157
91. UK Prospective Diabetes Study Group: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 350 (1997): 1288-1293

92. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 (1998): 837-853
93. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in Type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit med J* 317 (1998): 703-713
94. Vogt L, Michaelis D: Retinopathiehäufigkeit in Abhängigkeit vom Diabetesmanifestationsalter beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2 (1993): 289-293
95. Waldhör T, Schober E, Rami B, Tuomilehto J and the Austrian Diabetes Incidence Study Group: The prevalence of IDDM in the first degree relatives of children newly diagnosed with IDDM in Austria - a population based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 (1999): 323-327
96. Witzum J, Schonfeld G: High-density lipoproteins. *Diabetes* 28 (1979): 326
97. Zimmet P, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic med* 11 (1994): 299-303
98. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I: Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(Suppl.2) (1999): B59-B64

## DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich bedanken bei Herrn Prof. Dr. Karl Dietrich Hepp und Herrn Dr. Rolf Renner für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der Arbeit.

Ausserdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Bernd Liesenfeld für Anregungen bei der Aufstellung des Fragebogens.

Frau Prof. Dr. Anette Ziegler und Frau Annette Schimmel vom Institut für Diabetesforschung am Städt. Krankenhaus München-Schwabing danke ich für die Analysierung der Patientenproben.

Bei Herrn Alexander Crispin vom Institut für Biometrie und Epidemiologie im Klinikum Grosshadern bedanke ich mich für seine freundlichen Ratschläge in statistischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei Frau Lotte von Chiari und Herrn Abdullah Amraya für ihre ständige Hilfsbereitschaft bei Sammlung und Verarbeitung der Patientenproben.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name	Florian Hall
Geburtsdatum	10.05.1972
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

## Schulbildung

1978-1982	Grundschule in Stockdorf
1982-1992	Gymnasium in Planegg und Gauting
06/1992	Abitur

## Zivildienst

09/1992-11/1993	Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes, Starnberg
-----------------	---

## Studium

seit 05/1994	Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
03/1996	Physikum
08/1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2001	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## Famulaturen

08/1996	Zentralkrankenhaus Gauting Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
09/1997	Kreiskrankenhaus München-Pasing I. Med. Klinik, Kardiologie
03/1998	Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen, III. Med. Klinik, Diabeteszentrum

**Praktisches Jahr**

08/1998

Praxis für Allgemeinmedizin  
Planegg

03/2000

Klinik am Steigerwald, Gerolzhofen  
Klinik für chinesische Medizin

10/2000-02/2001

Klinikum Ingolstadt  
Chirurgische Klinik

02/2001-05/2001

Städt. Krankenhaus München-  
Harlaching

05/2001-09/2001

I. Med. Klinik, Gastroenterologie  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
der Universität München

**Arzt im Praktikum**

seit 03/2002

Klinikum Rosenheim  
II. Medizinische Klinik