

Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellage

Die intravenöse Glukosebelastung als klinische Routinemethode

von PETER C. SCRIBA und KURT SCHWARZ

Zusammenfassung: Es wird auf die an einigen Kliniken bereits eingeführte i.v. Glukosebelastung hingewiesen. Die Berechnung des sog. Glukose-Assimilationskoeffizienten ist nach dem hier noch einmal angegebenen Verfahren denkbar einfach, die bewährte Methode zur Blutzuckerbestimmung von Hagedorn-Jensen ist für die routinemäßige Anwendung ausreichend. Die Bedeutung der exakteren Früherfassung einer pathologischen Glukosetoleranz zur Erkennung des latenten Diabetes mellitus wird anhand eigener Beobachtungen und einiger Literaturangaben diskutiert.

Seit den ersten Beschreibungen der Bestimmung des sog. Glukose-Assimilationskoeffizienten nach einer akuten i.v. Glukosebelastung (1—6) ist diese Methode in vielen Laboratorien und Kliniken zur Beurteilung der Glukosetoleranz angewandt worden. Die Berechnung des Glukose-Assimilationskoeffizienten ist jedoch noch nicht als eigentliche Routinemethode eingeführt. Diese Mitteilung soll daher noch einmal auf die relative Einfachheit der Berechnung hinweisen und zu breiterer Anwendung der Methode anregen. Anhand eigener Beobachtungen soll der Wert einer exakteren Bestimmung der Glukosetoleranz diskutiert werden.

Methodik

Der Patient soll über Nacht fasten. Nach Blutabnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers wird 1 ml 50%ig. Glukoselösung pro kg Körpergewicht (0,5g/kg) mit 0,9% Kochsalzlösung auf ein Volumen von 150 ml (Infusionsflasche) gebracht, eine Vene mit einer V_{2A}-Nadel (großes Lumen) punktiert und die vorbereitete Glukoselösung schnell (innerhalb von 3—5 Min.) infundiert. Ebenso möglich ist eine direkte i.v. Injektion der vorgeesehenen Glukosemenge. 4 Min. später und dann etwa alle 10 Min. ist Kapillarblut für die Blutzuckerbestimmung zu entnehmen (Pat. notiert die jeweilige Zeit), und zwar bis etwa zur 65. Min. nach der Glukoseinfusion.

Summary: Glucose tolerance after intravenous administration as clinical routine test: its significance for an early diagnosis of latent diabetes. The intravenous glucose tolerance test is already being carried out in several hospitals. The calculation of the so-called glucose assimilation coefficient is, according to the stated method, extremely simple. The old Hagedorn-Jensen method of determining the blood sugar is adequate for its routine use. The significance of picking up early a pathological glucose tolerance as sign of a latent diabetes mellitus is discussed on the basis of personal observations and some quotations from the literature.

Für die Blutzuckerbestimmung hat sich die bewährte Methode von Hagedorn-Jensen als geeignet erwiesen (3). Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen (Ordinate) werden gegen die korrigierten Zeiten (Abszisse) auf semilogarithmisches Papier eingezeichnet, man konstruiert eine Gerade und liest die Halbwertszeit (T) der applizierten Glukoseladung ab (Abb. 1). — Der Glukose-Assimilationskoeffizient (k) errechnet sich nach der vereinfachten Funktion (1, 2).

$$(Gl. 1) \quad C(t) = C(O)e^{-kt}$$

Dabei sind $C(t)$ = Glukose in mg% zu einer beliebigen Zeit (t) und $C(O)$ = Glukose in mg% unmittelbar nach der Infusion. Für den Fall, daß $C(T) = \frac{1}{2} C(O)$ und T also die Halbwertszeit für die Glukose ist, gilt:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} C(O) &= C(O)e^{-kT} \\ \frac{1}{2} &= e^{-kT} \\ -kT &= \ln \frac{1}{2} \\ (Gl. 2) \quad k &= \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T} \end{aligned}$$

k wird üblicherweise mit 100 multipliziert (1), man erhält die Glukoseelimination in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit. Für die Beurteilung gilt nach eigenen Erfahrungen im Einklang mit der Literatur (1—5):

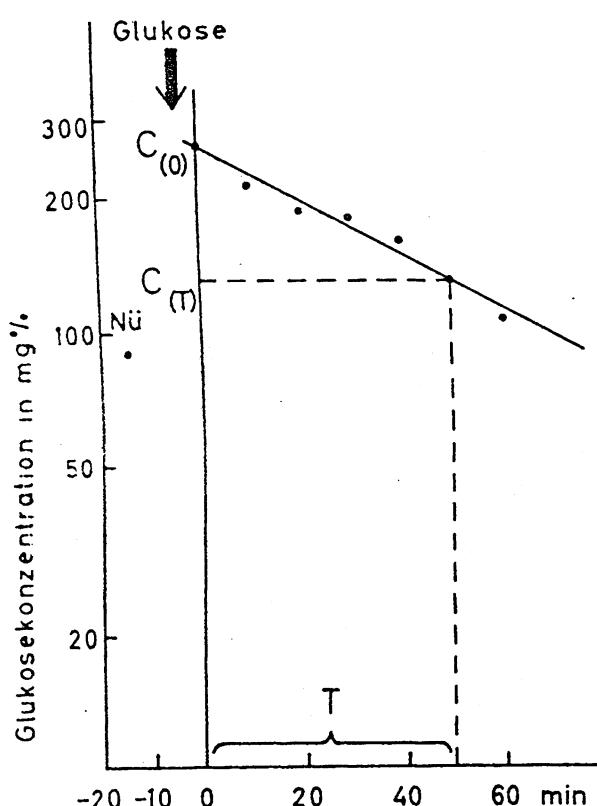


Abb. 1: Schematische Darstellung der graphischen Bestimmung der Halbwertszeit (T) der akut i.v. applizierten Glukose nach (1). Erklärung s. Text.

$k = 1,4-2,0$ normal
 $k > 2,0$ hohe bzw. erhöhte Glukosetoleranz
 $k < 1,1$ diabetische Stoffwechsellage
 $k = 1,1-1,25$ verdächtig auf diabetische Stoffwechsellage.

Die graphische Aufzeichnung des Blutzuckerabfalls (Abb. 1) und die Berechnung des Glukose-Assimulationskoeffizienten K_G nach der einfachen Gleichung 2 empfiehlt sich unter den verschiedenen Berechnungsmethoden wegen des geringfügigen Zeitaufwandes am ehesten (1).

Ergebnisse

Der Rückgang der Glukosekonzentration im Blut nach einer raschen i.v. Belastung erfolgt angenähert nach Gleichung 1 (2, 6, 7).

Es hat in der Literatur allerdings widersprüchliche Mitteilungen darüber gegeben, ob die Glukose-Elimination durch Gleichung 1 genügend genau charakterisiert wird (zusammenfassende Diskussion s. 8). Einige Autoren (1, 4) beschrieben die Formel

$$(C(t) - C_{eq}) = (C(0) - C_{eq}) \cdot e^{-kt}, \text{ in der } C_{eq},$$

die Equilibrium-Glukose, praktisch gleich dem Nüchternblutzucker ist, und hielten diese Funktion und den daraus berechneten Koeffizienten $k_{Glukoseexzess}$ (k_{GE}) für den tatsächlichen Verhältnissen besser entsprechend (Abb. 2).

Für Routinebestimmungen kann man jedenfalls die Blutzuckerkonzentrationen gegen die Zeit in semilogarithmischen Papier eintragen und zu den

erhaltenen Punkten eine Gerade konstruieren (Abb. 1, 2). Aus der Neigung dieser Geraden lässt sich dann wie unter „Methoden“ beschrieben der sog. Assimulationskoeffizient für Glukose (k_G) oder Glukoseexzess (k_{GE}) berechnen.

Die Konstruktion der Geraden ist, wie aus Tab. 1 ersichtlich, mit einem subjektiven Fehler behaftet. Diese Tatsache lässt es ratsam erscheinen, die Kurven immer von den gleichen Personen auswerten zu lassen. Tab. 1 zeigt ferner, daß die Bestimmung des Assimulationskoeffizienten für den Glukoseexzess (k_{GE}) nach (1) mit einer größeren subjektiv bedingten Streuung versehen ist. Die in Tab. 2-6 zusammengefaßten Beobachtungen zeigen dementsprechend, daß die Bereiche der Normalwerte und der leicht diabetischen Werte von k_{GE} mehr überlappen.

Wir ziehen für praktische Zwecke daher die Berechnung des einfachen Glukose-Assimulationskoeffizienten k_G vor.

Eigene Beobachtungen

Wir unterscheiden folgende Patientengruppen:

1. Patienten mit hoher oder erhöhter Glukosetoleranz

(Pat. Ho. E., 24 J., ♂, 179 cm, 78 kg, vgl. Tab. 6). Doppelbestimmungen des Blutzuckers nach Hagedorn-Jensen (●, ○) und Glukoseexzess (▲), berechnet als Mittelwert des Blutzuckers minus Nüchternblutzucker, sind auf der logarithmischen Ordinate gegen die Zeit auf der linearen Abszisse aufgetragen. Auf das subjektive Element der Konstruktion der Geraden ist in Tab. 1 eingegangen.

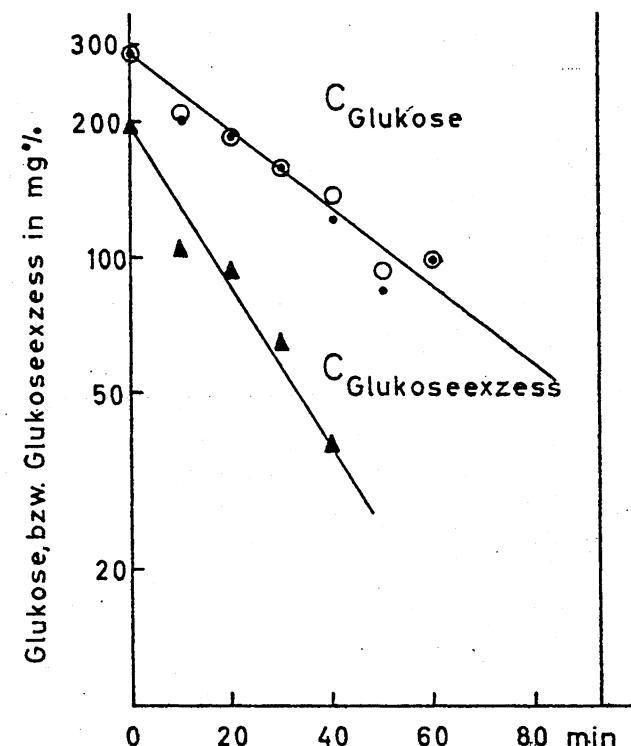


Abb. 2: Elimination der Glukose bzw. des Glukoseexzesses nach akuter i.v. Belastung.

Tab. 1: Streuung (σ) des Glukose-Assimilationskoeffizienten aufgrund des individuellen Fehlers bei der Konstruktion der die Abnahme des Blutzuckers charakterisierenden Geraden.

Patient	$k_G (\bar{x} \pm \sigma)$	$k_{GE} (\bar{x} \pm \sigma)$
Ho. E., 24 J.	$1,86 \pm 0,096$	$3,91 \pm 0,284$
Su. K., 51 J.	$1,06 \pm 0,134$	$1,92 \pm 0,339$

Die Blutzuckerwerte (Glukose und Glukoseexzeß) von 2 Patienten wurden in Semilog-Papier eingetragen. Zu den erhaltenen Punkten wurde unabhängig voneinander von 9 verschiedenen Mitarbeitern der Klinik eine Gerade konstruiert. Die Tabelle zeigt den Mittelwert (\bar{x}) der so ermittelten Koeffizienten k_G und k_{GE} mit der Streuung (σ).

Bei der latenten oder manifesten NNR-Insuffizienz (Tab. 2) liegt eine hohe oder erhöhte Glukosetoleranz ($k_G > 2,0$, $k_{GE} > 5,5$) vor, wobei ja bekanntlich die verminderte Glukoneogenese zu dem häufigen Symptom der Hypoglykämie-Neigung führt.

Pat. Ho. H. ($k_G = 2,18$) zeigt den Effekt substitutiver Therapie mit 15 mg Prednisolon, die Glukosetoleranz erniedrigt sich ($k_G = 1,72$). Der Pat. Kr. A. läßt entsprechendes Verhalten nach einer aus diagnostischen Gründen durchgeführten 2-tägigen ACTH-Belastung erkennen.

2. Patienten mit manifestem Diabetes mellitus

Der klinisch manifeste Diabetes mellitus weist neben obligater Hyperglykämie und Glykosurie einen erniedrigten Glukose-Assimilationskoeffizienten (k_G) unter 1 auf (Tab. 3). Eine Korrektur des

berechneten Wertes gegen die gleichzeitige Glykosurie (8) ist für praktisch klinische Zwecke im allgemeinen nicht notwendig.

3. Patienten mit latenter Diabetes mellitus

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Patientengruppe (Tab. 4) mit latenter Diabetes mellitus, der sich definitionsgemäß durch die fehlende Glykosurie und die bereits pathologisch erniedrigte Glukosetoleranz vom sog. Prädiabetes unterscheidet (9). In dieser Gruppe finden sich auch Patienten mit andersartigen endokrinen Erkrankungen, wie z. B. Cushing-Syndrom (Mo. E.) oder Akromegalie (Le. A.), die häufig mit einer diabetischen Stoffwechsellsage einhergehen. Schließlich gelingt es, mit dieser Methode einen noch nicht manifesten Diabetes mellitus bei Hämochromatose frühzeitig zu erfassen, wie das unser Pat. Ra. G. in Tab. 4 zeigt.

Gerade der latente Diabetes mellitus ist ein wichtiges Problem für Klinik und Praxis, weil seine Früherfassung und rechtzeitige diätetische Behandlung das Auftreten von Spätfolgen hinausschieben bzw. aufhalten kann. Während in den USA 2% der Bevölkerung an einem Diabetes mellitus leiden sollen, haben wir in der Bundesrepublik nur 1% der Bevölkerung als zuckerkrank erfaßt. Zur Aufdeckung solcher latenten Diabetiker haben Fajans und Conn (10) als Provokationsmethode vorgeschlagen, die orale Glukosebelastung 2 Stunden nach vorheriger oraler Gabe von Cortison bzw. Prednisolon durchzuführen, womit tatsächlich latente Diabetiker, die mit der einmaligen oralen Glukosebelastung noch nicht erfaßt werden, zu erkennen sind. Eine weitere wertvolle Hilfe zur Ermittlung

Tabelle 2: Hohe oder erhöhte Glukosetoleranz

Pat.	Alter J.	Geschl.	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	k_G	k_{GE}	Nüchternblutzucker mg%
Sc. E.	30	♂	174	73	M. Addison	2,26	6,36	98
De. S.	46	♀	167	43	M. Addison	2,40	7,00	74
Kl. H.	23	♂	168	49	exkret. Pankreas-Insuffizienz Malabsorption	2,06	5,70	83
Ho. H.	17	♂	170	43	Malabsorption bei chron. Myelose nach 15 mg/d Prednisolon	2,18	7,00	87
Kr. A.	16	♂	170	93	einseitig adrenalektomiert nach 2 Tagen diagnostischer ACTH-Infusion	2,80	7,00	107
						1,72	(7,00)	96
						2,80	7,00	127
						1,70	5,10	

einer solchen latenten diabetischen Stoffwechsellage kann die Bestimmung der i.v. Glukosetoleranz sein (Tab. 4).

Auf die Bedeutung der Früherfassung eines latenten Diabetes sollen einige weitere klinische Erfahrungen hinweisen. So berichtete Ellenberg über das Auf-

treten einer diabetischen Glomerulosklerose (*Kimmelstiel-Wilson*) und Retinopathie ohne einen manifesten Diabetes mellitus (11). Noch häufiger soll eine ausgeprägte diabetische Polyneuropathie der Manifestation des Diabetes mellitus vorausgehen (12—14), ähnlich wie eine funikuläre Spinalerkrankung vor der hämatologischen Störung der Perniziosa auftreten kann. Von

Tab. 3: Manifester Diabetes mellitus, erniedrigte Glukosetoleranz

Pat.	Alter J.	Geschl.	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	k_G	k_{GE}	Nüchtern-blutzucker mg% ^a	Glukose-ausscheidg. g/die
B. F.	43	♀	169	96	manif. Diabetes mell.	< 0,1	< 0,1	143	< 4 g
Al. H.	55	♀	171	80	leichter manif. Diabetes, Prednisolon-Behandlung (chron. Polyarthritis)	0,77	1,52	107	< 3 g
Wo. E.	44	♂	180	87	leichter manif. Diabetes, Prednisolon-Behandlung (chron. Polyarthritis)	0,93	2,12	112	< 2 g
Gr. H.	57	♂	165	74	manif. Diabetes mell. Alzheimer'sche Krankheit	0,62	0,97	82	< 5 g
Kö. H.	43	♂	159	86	manif. Diabetes mell. bei Cushing-Syndrom	0,81	2,70	216	< 10 g

Tab. 4: Latenter Diabetes mellitus ohne Glykosurie, erniedrigte Glukosetoleranz

Pat.	Alter J.	Geschl.	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	k_G	k_{GE}	Nüchtern-blutzucker mg% ^a
Su. K.	51	♂	176	48	Polyneuropathie	1,06	1,92	78
Si. F.	27	♂	164	83	veget. Labilität, funktionelle Beschwerden Kontrolle	1,20 0,97	2,00 2,70	104 108
Be. A.	45	♂	174	89	Adipositas	0,86	1,43	92
Mo. E.	47	♀	179	138	Cushing-Syndrom	1,08	2,33	104
Le. A.	51	♀	170	69	Akromegalie	1,13	2,92	112
Le. H.	44	♂	172	78	essentielle Hypertonie	0,97	2,70	119
Ac. W.	41	♂	172	72	hypophysektomiert wegen Adenom, unter 30 mg Cortisol tgl.	1,01	2,05	96
Ra. G.	50	♂	176	75	Hämochromatose	1,00	1,90	96
Se. A.	59	♂	178	82	Myokardinfarkt	1,21	2,33	107

Bei den Patienten Si. F., Le. A. und Se. A. handelt es sich um Grenzfälle; es besteht lediglich der Verdacht auf einen latenten Diabetes mellitus.

Interesse sind Untersuchungen von Böhle und Schrade (15), die bei allgemeiner Arteriosklerose mit dem Staub-Traugottschens Versuch bei 192 Patienten in 56%, bei Patienten mit Herzinfarkten sogar in 73% eine latente diabetische Stoffwechselstörung beobachten konnten. Andere Autoren (16) fanden hingegen „nur“

in 45% bei überstandenem Herzinfarkt einen latenten Diabetes mellitus.

Nach diesen wenigen Literaturhinweisen bedarf es keiner weiteren Betonung, wie wichtig die Früherfassung einer diabetischen Stoffwechsellsage für

Tab. 5: Leberparenchymsschaden, z. T. mit erniedrigter Glukosetoleranz

Pat.	Alter J.	Geschl.	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	k_G	k_{GE}	Nüchternblutzucker mg%
Br. R.	52	♀	171	82	cholostat. Leberzirrhose	1,20	3,40	107
Ju. C.	51	♂	178	85	posthepatische Leberzirrhose	1,63	2,69	81
Ba. A.	39	♂	172	71	beginn. Leberzirrh.	1,32	3,18	96
Wa. W.	53	♂	181	104	chron. Hepatitis	1,89	3,33	92

Tab. 6: Normale Glukosetoleranz

Pat.	Alter J.	Geschl.	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose	k_G	k_{GE}	Nüchternblutzucker mg%
Fr. A.	17	♂	185	96	Adipositas z. B. Cushing-Syndrom	2,70	4,70	87
Wi. B.	36	♂	174	99	inaktive Akromegalie Kontr. 3 Mon. später	1,44 1,75	5,00 5,00	99 98
Me. J.	46	♂	180	109	Adipositas, ess. Hypertonie	1,52	2,92	76
Ne. K.	61	♂	171	58	Zust. n. Myokardinfarkt Angina pect.	1,43	2,12	82
Ho. E.	24	♂	179	78	Hyperventilations-tetanie	2,00	4,12	85
Kr. R.	50	♂	174	115	Adipositas, Arteriosklerose	1,43	2,60	92
Ge. J.	29	♂	174	78	Adipositas, ess. Hypertonie z. B. Cushing-Syndrom	1,40	2,50	85
La. K.	27	♂	183	98	Adipositas, z. B. Cushing-Syndrom	1,76	3,33	85
Hü. W.	30	♂	175	68	Polyzythämie	1,55	3,04	92
Ci. R.	34	♀	164	97	Adipositas, z. B. Cushing-Syndrom	1,67	2,50	77
Bi. H.	33	♂	170	76	z. B. hypoglykämische Synkopen, Temporal-lappenepilepsie?	1,52	3,33	89
He. J.	28	♂	175	98	Adipositas, z. B. Cushing-Syndrom	1,89	4,12	96
Mä. A.	53	♂	174	78	Postcholezystektomie-Syndrom	2,00	5,00	83
Fi. G.	26	♂	173	53	Prim. Hypogonadismus	1,75	2,80	64

die Verhütung der Komplikationen des sog. diabetischen Spätsyndroms mit Retinopathie, Glomerulosklerose und Polyneuropathie ist.

4. Patienten mit Leberkrankheiten

Die Tab. 5 zeigt das Verhalten der Glukosetoleranz bei Patienten mit Leberparenchymenschäden. Dabei findet man gelegentlich erniedrigte Werte des Glukose-Assimilationskoeffizienten, wie das Creutzfeldt beschrieben hat (17). Andere z. T. schwere Leberzirrhosen weisen jedoch vollständig unauffällige Werte beim i.v. Glukosetoleranztest auf.

5. Patienten mit normaler Glukosetoleranz

sind in Tab. 6 zusammengestellt. Unter ihnen sind die vielen Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose eines Cushing-Syndroms in unsere Klinik eingewiesen wurden, ohne daß eine tatsächliche nachweisbare NNR-Überfunktion vorhanden war.

Bekanntlich geht das echte Cushing-Syndrom in der Regel mit einem zumindest latenten, manchmal auch schon manifesten Diabetes mellitus einher.

Nach den Erfahrungen einiger großer Kliniken sollte man bei allen Adipösen, essentiellen Hypertonien und Arteriosklerosen mit dem i.v. Glukosetoleranztest immer nach einem latenten Diabetes mellitus suchen.

Diskussion

Gegenüber der einfachen oralen Glukosebelastung oder der Staub-Traugott'schen Glukosedoppelbelastung bietet die i.v. Glukosebelastung und

approximative Bestimmung der Glukosetoleranz den Vorteil, daß der nicht unbeachtliche Störfaktor der Glukoseresorption entfällt. Die bestehenden Beziehungen (8) zwischen der Höhe des Nüchternblutzuckers und dem Glukose-Assimilationskoeffizienten wurden ebenso wie Geschlechtsunterschiede für den Koeffizienten k_G für die dargelegten klinischen Fragestellungen nicht berücksichtigt. Nach Moorhouse u. Mitarb. (8) ist der tatsächliche Glukoseschwund in Gramm/Körperoberfläche und Zeit ein besserer Indikator der Glukosetoleranz als der Glukose-Assimilationskoeffizient. Beide hängen im wesentlichen von der zum Zeitpunkt der Belastung im Plasma vorhandenen bzw. mobilisierbaren Insulinmenge ab.

Schrifttum: 1. Amatuzio, D. S., Stutzmann, F. L., Vanderbilt, M. S. u. Nesbitt, S.: J. clin. Invest. 32 (1953) 428. — 2. Conard, V., Franckson, J. R. M., Bastenie, P. A., Kestens, J. u. Kovacs, L.: Arch. Int. Pharmacodyn. 93 (1953) 277. — 3. Jokippi, S. G. u. Turpeinen, D.: J. clin. Invest. 33 (1954) 452. — 4. Hlad, Ch. J., Elrick, H., Witten, T. A., Smith, A., Arai, Y. u. Bow, T.: J. clin. Invest. 35 (1956) 1139. — 5. Hlad, Ch. J., Elrick, H. u. Arai, Y.: J. clin. Endocrin. 19 (1959) 1258. — 6. Hamilton, B. u. Stein, A. F.: J. Lab. clin. Med. 27 (1942) 491. — 7. Franckson, J. R. M., Ooms, H. A., Bellans, R., Conard, V. u. Bastenie, P. A.: Metabolism 11 (1962) 482. — 8. Moorhouse, J. A., Grahame, G. R. u. Rosen, N. J.: J. clin. Endocrin. 24 (1964) 145. — 9. Mehnert, H.: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 688. — 10. Fajans, S. S. u. Conn, J. W.: Diabetes 3 (1954) 296. — 11. Ellenberg, M.: Diabetes 11 (1962) 197. — 12. Ellenberg, M.: Ann. intern. Med. 52 (1960) 1067. — 13. Bischoff, A.: Die diabetische Neuropathie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1963. — 14. Erbslöh, F. u. Schrader, A.: Med. Klin. 58 (1963) 50. — 15. Böhle, E. u. Schrade, W.: Münch. med. Wschr. 102 (1960) 565. — 16. Büchele, S.: Schweiz. med. Wschr. 92 (1962) 742. — 17. Creutzfeldt, W., Wille, K. u. Kaup, H.: Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 2189.

Anschr. d. Verfasser: Dr. med. Peter C. Scriba und Priv.-Doz. Dr. med. Kurt Schwarz, II. Med. Univ.-Klinik, 8 München 15, Ziemssenstraße 1.

DK 616.379 - 008.64 - 036.15 - 07 : 615.761.21 - 032 : 611.14