Laboratoriumsdiagnostik bei Diabetes mellitus

Laboratory diagnostics in patients with diabetes mellitus

Martie Truschnig-Wilders^{1,*}, Bernhard O. Boehm² and Winfried März¹

¹ Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Abteilung für Endokrinologie, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Ulm, Deutschland

Zusammenfassung

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, welche durch eine Hyperglykämie als Folge von Störungen der Insulinsekretion, der Insulinaktivität oder von beidem charakterisiert sind.

Die diagnostischen Kriterien - und damit auch die Prävalenz - wurden im Laufe der Zeit unterschiedlich definiert. In Europa liegt die Prävalenz des Diabetes nach den gängigen Einteilungen, welche hier beschrieben werden, zwischen 5 und 10 Prozent. Screening-Kriterien sowie die Begriffe Mikroalbuminurie, postprandialer Blutzucker, HbA1c, C-Peptid und Proinsulin werden beschrieben.

Schlüsselwörter: C-peptide; Diabetes mellitus; diagnostische Kriterien; HbA1c; Prävalenz; Proinsulin; Screening

Abstract

Diabetes mellitus represents a group of metabolic disturbances characterized by hyperglycemia because of disturbances in insulin secretion, insulin activity, or both.

The diagnostic criteria, and therefore the prevalence, have been defined differently in the course of time. In Europe, the prevalence of diabetes, according to the actual classification, which is described here, lies between 5 and 10 percent.

Screening criteria, as well as the terms microalbuminuria, post-prandial bloodglucose, HbA1c, C-peptid, and proinsulin are described here.

Keywords: C-peptide; diabetes mellitus; diagnostic criteria; HbA1c; prevalence; proinsulin; screening.

*Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. med. Martie Truschnig-Wilders, Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich.
E-mail: martie.truschnig@klinikum-graz.at

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, welche durch eine Hyperglykämie als Folge von Störungen der Insulinsekretion, der Insulinaktivität oder von beidem charakterisiert sind.

In Europa liegt die Prävalenz des Diabetes zwischen 5 und 10 Prozent (siehe unten).

Die klinischen Symptome der Hyperglykämie sind Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, manchmal mit Polyfagie, und verschwommenes Sehen. Beeinträchtigung von Körperwachstum und Anfälligkeit für Infektionen können die Hyperglykämie begleiten. Akute lebensbedrohliche Folgen von unkontrolliertem Diabetes sind Ketoazidose oder das nichtketonische hyperosmolare Syndrom.

Die chronische Hyperglykämie ist mit Langzeitschäden und Dysfunktion mehrerer Organe assoziiert, insbesondere der Augen, Nieren, Nerven, des Herzens und der Gefäße.

Einteilung und Begriffsbestimmung

Die neue Klassifikation des Diabetes mellitus orientiert sich an der Ätiopathogenese der Erkrankung und unterscheidet vier Hauptgruppen:

1. Typ-1-Diabetes
 - a) Autoimmune Zerstörung der β -Zellen des Pankreas
 - b) Idiopathisch; kommt in Westeuropa selten vor; es fehlen die Autoantikörper; eine hohe genetische Penetranz spielt eine Rolle.
2. Typ-2-Diabetes
Insulinresistenz und Insulinsekretionsdefekt (siehe unten).
3. Spezifische Diabetestypen
 - a) Genetische Dysfunktion der β -Zellen: MODY 1 bis 6 (siehe unten)
 - b) Genetischer Defekt der Insulinwirkung (Typ-A-Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom; Insulinrezeptordefekt, lipotropher Diabetes u.a.)
 - c) Erkrankungen des exokrinen Pankreas (Pankreatitis, Neoplasmen, zystische Fibrose, Hämochromatose, fibrokalkulöse Pankreopathie u.a.)
 - d) Endokrinopathien (Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Conn-Syndrom u.a.)

- e) Medikamenteninduziert (Steroide, Pentamidin, Nikotinsäure, Diazoxid, Thiazide, Proteasehemmer u.a.)
- f) Infektionen (Kongenitale Röteln, Masern, Cocksackie-Virus, Cytomegalie-Virus)
- g) Seltene Formen von immunogenem Diabetes (Stiff-Man-Syndrom, Anti-Insulinrezeptor-Antikörper u.a.)
- h) Andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sind, wie Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom u.a.

4. Gestationsdiabetes

Typ-1-Diabetes: Dieser Typ des Diabetes kommt in 5–10% aller Diabetesfälle vor und wurde früher als juveniler oder insulinabhängiger Diabetes bezeichnet.

Die operationelle Klassifikation mit Begriffen wie "insulinabhängig" und "insulinunabhängig" wurde jedoch fallengelassen, ebenso Begriffe wie "jugendlicher Diabetes" oder "Altersdiabetes".

Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangelsyndrom mit Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Das Manifestationsspektrum geht von der gestörten Glukosetoleranz über erhöhte Nüchternblutglukosewerte bis hin zur abrupt einsetzenden absoluten Insulinbedürftigkeit mit ketoazidotischer Stoffwechselentgleisung und möglichem Bewusstseinsverlust.

Genetische Faktoren spielen als prädisponierende Faktoren eine Rolle [1]. Etwa 10% der Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90% der Patienten zeigen eine Assoziation mit bestimmten Allelen des HLA-DRB-, DQA1- und DQB1-Lokus [2].

Zur Sicherung der Diagnose können heute Antikörper gegen Antigene der Inselzellen, z.B. Anti-Glutamatdecarboxylase-Antikörper, Anti-IA-2-Antikörper (gegen Tyrosinphosphatase) und Insulin-Autoantikörper bestimmt werden. Die Bestimmung dieser Antikörper ist meistens für die Diagnose nicht unbedingt erforderlich. In wenigen Fällen, wie bei einem "schlanken" so genannten Typ-2-Diabetiker, der nicht auf orale Antidiabetika reagiert, können diese Bestimmungen aber differentialdiagnostisch wichtig sein.

Typ-2-Diabetes: Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine heterogene Krankheit; er liegt bei 90–95% der Patienten mit Diabetes mellitus vor. Die Prävalenz unter Erwachsenen betrug im Jahr 2003 8,7% [3]. Beim Typ-2-Diabetes führen genetische Defekte der Insulinwirkung und der Insulinsekretion in Verbindung mit erworbenen Faktoren zu einer Störung der Glukosehomöostase, in der Regel auch verbunden mit Störungen des Fett- und Aminosäurestoffwechsels. Dieser Diabetestyp war früher als "nicht insulinabhängiger" Diabetes oder "Adult-onset"-Diabetes bekannt. Der Typ-2-Diabetes wird wahrscheinlich durch Kombinationen verschiedener Faktoren verursacht. Die Insulindefizienz ist (zunächst) eher relativ als absolut, im weiteren Krankheitsverlauf kommt es aber

ebenfalls, wie beim Typ-1-Diabetes, zu einem progressiven, wenngleich im Vergleich zum Typ-1-Diabetes langsameren Verlust der β -Zellmasse [4]. Die meisten Patienten sind übergewichtig, und Übergewicht selbst kann zur Insulinresistenz führen. Die Insulinresistenz kann sich nach Reduktion des Übergewichts bessern.

Das Risiko, diesen Diabetestyp zu entwickeln, nimmt mit dem Alter durch Übergewicht und insbesondere Mangel an Bewegung zu. Typ-2-Diabetes kommt häufiger vor bei einer positiven Familienanamnese oder bei der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikogruppe (z.B. Afro-Amerikaner, Hispano-Amerikaner, Asia-Amerikaner, Bewohner der pazifischen Inseln, Pima-Indianer, Araber, Türken), bei Frauen mit anamnestischem Schwangerschaftsdiabetes oder polyzystischem Ovarialsyndrom, bei Personen mit Bluthochdruck, mit Hyperlipidämie, mit gestörter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT, siehe unten) oder "gestörter Nüchternglukose" (impaired fasting glucose, IFG, siehe unten).

Ketoazidose kommt selten vor, und wenn, dann in Verbindung mit Stressfaktoren wie z.B. Operationen und Infektionen. Die Krankheit kann vor der Erstellung der Diagnose bereits jahrelang bestehen; neue Studien vermuten eine "Vorphase" von bis zu 8–10 Jahren.

Die genetische Prädisposition ist stärker als beim Typ-1-Diabetes, aber die Vererbung ist komplex, möglicherweise durch eine Vielzahl von Genen bedingt und noch nicht zur Gänze bekannt. Bei Untersuchungen an eineiigen Zwillingen wurde eine bis zu 90%ige Konkordanz festgestellt [5].

Die Krankheit hat folgende Merkmale:

- a) *Periphere Insulinresistenz:* Eine normale Insulinkonzentration führt zu einer subnormalen biologischen Antwort: Die Translokation des Glukosetransporters GLUT4 vom Zellinneren an die Zelloberfläche ist gestört, was zur mangelhaften Glukoseverwertung führt. Es wird ungenügend Glukose im Muskel- und Fettgewebe verwertet. Im Protein- und Fettstoffwechsel führt die Insensitivität zu einer verminderten Aufnahme von Aminosäuren in Zellen und einem gesteigerten Fettabbau mit Erhöhung der zirkulierenden freien Fettsäuren; Triglyzeride werden in der Muskulatur eingelagert. In der Leber führt eine mangelhafte Hemmung der Glukoseproduktion zur Hyperglykämie, da die hepatische Glukoneogenese ungenügend supprimiert wird. Die Folge ist ein erhöhter Nüchternblutglukosewert (fasting plasma glucose, FPG). Es wurde festgestellt, dass Mitochondrien in Muskelbiopsiematerial von Patienten mit Typ-2-Diabetes eine geschädigte oxidative Kapazität und nur 55% der normalen Größe besitzen [6]. Kürzlich wurde publiziert, dass die Insulinresistenz der Skelettmuskelzellen bei insulinresistenten Nachkommen von Patienten mit Typ-2-Diabetes assoziiert ist mit einer Dysregulation des intramyozellulären Fettstoffwechsels. Dies ist möglicherweise bedingt durch einen hereditären Defekt in der oxidativen Phosphor-

lyierung in den Mitochondrien als Folge einer Akkumulierung von Lipiden in den Muskelzellen [7].

- b) *Die β -Zelldysfunktion:* Der Typ-2-Diabetes ist nicht nur eine Krankheit der gestörten peripheren Insulinsensitivität, sondern in gleichem Maß auch eine Krankheit der gestörten β -Zelle. Man nimmt heute an, dass β -zelleigene Defekte der Insulinsekretion und -produktion vorliegen, so dass eine dauerhafte Insulin(mehr)sekretion zur Überwindung der Insulinresistenz nicht aufrechterhalten werden kann und es zu einem progredienten Versagen der β -Zellfunktionen kommt [8].

Die Insulinsekretion läuft unter physiologischen Bedingungen in zwei Phasen ab: Die erste Phase beginnt schon 5–10 Minuten nach einem Glukosestimulus. Sie wird durch den Insulinrezeptor, der sich direkt auf den β -Zellen befindet, über eine autokrine Schleife gesteuert. Glukokinase ist der regulierende Faktor für die Phosphorylierung in den β -Zellen und wirkt wie ein Glukosesensor, der die Insulinsekretion an den vorherrschenden Glukosespiegel koppelt. Dieser Phase folgt ein zweiter langsamer Anstieg der Insulinausschüttung, der solange anhält wie der Glukosereiz. Bei gestörter Glukosetoleranz (IGT) und dann auch beim Typ-2-Diabetes ist vorerst die Frühphase mangelhaft: es kommt zu einem übermäßigen postprandialen Blutzuckeranstieg. Erst danach erfolgt ein progressives β -Zellreserveversagen. Die verantwortlichen molekularen Defekte sind bis dato nicht identifiziert.

- c) *Fettstoffwechsel:* Unter physiologischen Verhältnissen hydrolysiert das Fettgewebe einen Teil seiner Speichertriglyzeride zu freien Fettsäuren und Glycerol, die dann ins Blut abgegeben werden. Beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker werden aufgrund der Fettgewebszunahme vermehrt freie Fettsäuren ins Blut abgegeben, die u.a. in der Muskulatur akkumulieren und dabei die Verstoffwechselung der Kohlenhydrate und die Glukoseverwertung beeinträchtigen und so die Insulinresistenz verstärken [9]. Zusätzlich führt das vermehrte Angebot von Fettsäurederivaten in der Leberzelle zu einer Steigerung der Glukoneogenese.

MODY

“Maturity onset diabetes of the young” (MODY) ist eine klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch nonketotischen Diabetes charakterisiert wird. Dieser wird autosomal dominant vererbt, die Störung manifestiert sich meistens vor dem 25. Lebensjahr. Es handelt sich um primäre Defekte der pankreatischen β -Zellfunktion. Phänotypisch ist diese Gruppe von Erkrankungen durch mangelhafte Insulinsekretion, aber minimalen oder keinen Defekt der Insulinwirkung gekennzeichnet.

Derzeit sind Mutationen an sechs Genorten identifiziert. Am häufigsten sind Mutationen von Isoformen des Transkriptionsfaktors “hepatic nuclear factor alpha” (HNF-1 α) assoziiert (MODY 3: auf Chromosom 12; MODY 1: auf Chromosom 20).

Eine zweite Form ist mit Mutationen des Glukokinasegens auf Chromosom 7p assoziiert, was zur Bildung von defekten Glukokinase-molekülen führt (MODY 2). Glukokinase dient als “Glukosesensor” für die β -Zellen des Pankreas. Der Defekt ist verantwortlich für die Insensitivität der β -Zelle gegenüber einer Glukoseerhöhung.

Weniger bekannte Formen werden z.B. durch Mutationen in anderen Transkriptionsfaktoren verursacht, wie HNF-1 β auf Chromosom 17 (MODY 5), Insulinpromotorfactor (IPF)-1 auf Chromosom 13 (MODY 4) und NeuroD1 auf Chromosom 2 (MODY 6), oder durch Punktmutationen der mitochondrialen DNS (siehe Tabelle 1).

Genetische Defekte des Insulinrezeptors können zu leichter Hyperinsulinämie, aber auch zu schwerer Hyperglykämie führen und werden manchmal von Acanthosis nigricans begleitet. Weiter gibt es noch Störungen in der Signaltransduktion, die der Bindung von Insulin an seinen Rezeptor nachgeschaltet ist.

Gestationsdiabetes (GDM)

Dieser Typ umfasst jeden Grad von Glukoseintoleranz, welche während der Schwangerschaft auftritt. Es kann sein, dass die Erkrankung schon länger in asymptomatischer Form bestanden hat. Für die Diagnose ist es unerheblich, ob die Therapie aus Insulingabe oder nur aus Gewichtsreduktion besteht. GDM kommt bei ca. 4% (1–14%) der Schwangerschaften vor. Diabetes als Komplikation während der Schwangerschaft wird in 90% der Fälle durch GDM verursacht. Symptomatisch wird der GDM meistens erst im dritten Trimester.

Gestörte Glukosetoleranz und gestörte Nüchternglukose

Es gibt Personen, deren Glukosespiegel nicht normal ist, obwohl die diagnostischen Kriterien für einen Diabetes mellitus nicht erreicht werden. Diese Personen zeigen:

- IFG (impaired fasting glucose): FPG (Nüchtern-glukosespiegel im kapillären Vollblut): 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) oder
- IGT (impaired glucose tolerance): OGTT (Oraler Glukosetoleranztest) mit Zweistundenwert 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) (im venösen Vollblut).

Zurzeit werden diese Personen als “Prädiabetiker” eingestuft, da das Risiko für einen zukünftigen Diabetes und für kardiovaskuläre Komplikationen deutlich erhöht ist. IFG und IGT sind häufig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Dieses Syndrom gilt nach den ATP III-Guidelines [10] als diagnostiziert, wenn wenigstens drei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

Tabelle 1 MODY-relatierte Gene und klinische Phänotypen.

MODY-Typ	Gene	Merkmale bei Heterozygotie	Therapie	Molekulare Basis	Merkmale bei Homozygotie
MODY 1	HNF-4 α	Mikrovaskuläre Komplikationen; Reduktion in Triglyzeriden und Apolipoproteinen AII und CIII und von Lp(a)	Orale antihyperglykämische Medikamente oder Insulin	Abnormale Regulierung von Gentranskript mit defekter Insulinsekretion, β -Zellmasse oder beidem	
MODY 2	Glukokinase	IFG, IGT, Diabetes, normaler Proinsulin-/Insulin-Ratio in Serum	Diät und Bewegung	Defekt in Sensitivität der β -Zellen durch reduzierte Glukosephosphorylierung; Defekte Glukose-Speicherkapazität der Leber	Neonataler Diabetes; insulinbedürftig
MODY 3	HNF-1 α	Diabetes, mikrovaskuläre Komplikationen, renale Glykosurie, erhöhte Empfindlichkeit für Sulfonylharnstoffmedikamente; erhöhte Proinsulin-/Insulin-Ratio in Serum	Orale antihyperglykämische Medikamente oder Insulin	Abnormale Regulierung von Gentranskript mit defekter Insulinsekretion, β -Zellmasse oder beidem	
MODY 4	IPF-1	Diabetes	Orale antihyperglykämische Medikamente oder Insulin	Abnormale Transkriptionsregulierung der β -Zellentwicklung und -funktion	Agensis des Pankreas und neonataler Diabetes; insulinbedürftig
MODY 5	HNF-1 β	Diabetes; Nierenzysten; Progressive nicht-diabetische Nierenfunktionsstörung; Defekte der internen weiblichen Genitalien	Insulin	Abnormale Regulierung von Gentranskript mit defekter Insulinsekretion, β -Zellmasse oder beidem	
MODY 6	NeuroD1 oder Beta 2	Diabetes	Insulin	Abnormale Transkriptionsregulierung der β -Zellentwicklung und -funktion	

Diabetes: Nüchternplasmaglukosespiegel 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-OGTT-Wert = 200 mg/dl (11,1 mmol/l); (OGTT: Oraler Gukosetoleranztest).

IFG: Impaired fasting glucose = 110 mg/l (6,1 mmol/l) und < 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

IGT: Impaired glucose tolerance – 2-Std.-OGTT-Wert der Plasmaglukose = 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und < 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

- abdominales (oder viszerale) Übergewicht (Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm Taillenumfang)
- Triglyzeridwerte $\geq$ 150 mg/dl
- niedrige HDL-Werte (Männer < 40 mg/dl, Frauen < 50 mg/dl)
- Bluthochdruck ($\geq$ 130/ $\geq$ 85 mmHg)
- Nüchternglukose $\geq$ 110 mg/dl ($\geq$ 6,1 mmol/l).

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Personen mit IFG oder IGT im täglichen Leben oft normo-

glykämisch sind und normale HBA1c-Werte aufweisen. Diese Personen haben jedoch ein erhöhtes Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen [11, 12]. Es hat sich gezeigt, dass das Auftreten von Typ-2-Diabetes bei asymptomatischen Personen mit gestörter Glukosetoleranz zu verhindern oder zu verzögern ist durch Gewichtsreduktion, Nahrungsumstellung (fettarm) und körperliche Aktivität [13]. Durch diese Maßnahmen konnte das Risiko für Diabetes Typ 2 um 58% reduziert werden. Die Zahl der zu behandelnden Personen, um einen

Fall pro Jahr zu verhindern, war 22. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und erhöhte Blutfette nahmen ab [14]. Gute Resultate zur Prävention mit Metformin bei Personen mit gestörter Nüchternglukose und Glukosetoleranz wurden ebenfalls beschrieben [15].

Diagnostische Kriterien

Von 1985 bis 1997 wurde die Diagnose des Diabetes mellitus anhand der WHO-Kriterien von 1985 gestellt. Die American Diabetes Association (ADA) [16] hat 1997 neue diagnostische Kriterien und ein neues Klassifikationschema für den Diabetes vorgeschlagen. Im Wesentlichen bestand die Änderung in einem Verzicht auf den OGTT. Stattdessen konzentrieren sich die neuen Empfehlungen auf die Nüchternglukose im Plasma:

1. Der Schwellenwert für die Nüchternglukose wurde von 140 mg/dl (7,8 mmol/l) auf 126 mg/dl (7,0 mmol/l) herabgesetzt.
2. Ein neuer Parameter wurde eingeführt: die "impaired fasting glucose" (IFG), wobei die Glukose zwischen 110 und 125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) liegt. Personen mit diesen Werten haben ein erhöhtes Risiko, bald einen Diabetes zu entwickeln; der Begriff wurde also als Äquivalent zur "gestörten Glukosetoleranz" eingeführt.
3. Die Anwendung des OGTT wurde auf epidemiologische Studien eingeschränkt. Als Grund für diesen Verzicht auf den OGTT wurde angeführt, dass dieser aufwendig und zum Teil schlecht reproduzierbar sei (intraindividuelle Variation von 16% [17]).

Der ADA-Bericht hierzu behandelte Glukosebestimmungen bei Personen zwischen 40 und 74 Jahren aus der NHANES III-Studie [16, 18] und zeigte eine Prävalenz von undiagnostiziertem Diabetes von 4,35%, während die nach den WHO-Kriterien aus dem Jahr 1985 ermittelte Prävalenz 6,34% betrug. Dass weniger Diabetiker gefunden wurden, wurde als akzeptabel angesehen, da der Verzicht auf den OGTT eine breitere Anwendung des Erstdiagnoseverfahrens erlaubte. Gegen einen generellen Verzicht auf den OGTT spricht, dass die Differenz zwischen den beiden Klassifizierungsmethoden bei älteren Patienten mehr ins Gewicht fällt, da bei älteren Menschen erheblich häufiger milde Hyperglykämien, die sich nur bei Glukosebelastung zeigen, vorkommen als bei jüngeren. In Anbetracht der Alterung der Durchschnittsbevölkerung wurde das als ungünstig angesehen, und man hat deshalb versucht, dieses Manko zu kompensieren [19], indem man den Zweistundenwert der OGTT beibehielt. Die Studie von Wahl 1998 zeigte, dass 31% der Studienteilnehmer nach den ADA-Richtlinien als nichtdiabetisch eingestuft wurden, welche mit den WHO-Kriterien als Diabetiker erkannt worden wären und außerdem bereits vaskuläre Schäden aufwiesen [19].

Die WHO hat 1999 ihre Kriterien neu definiert und die ADA hat diese dann übernommen.

Richtlinien zur Diagnose von Diabetes mellitus

1. WHO 1985: FPG ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) oder OGTT 2 Std. ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
2. ADA 1997: Verzicht auf OGTT. Einführung von FPG ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
3. WHO 1999: FPG $\geq 7,0$ mmol/l; bei einem FPG zwischen 110 und 125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l): Durchführung eines OGTT: OGTT 2 Std. $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ist diagnostisch. OGTT 2 Std. < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l): Impaired glucose tolerance (IGT).

Es wurde darüber hinaus festgestellt, dass der prädiktive Wert für die Entstehung von Diabetes und für atherosklerotische Erkrankungen bei Personen mit IGT oder mit IFG nicht gleich und es deswegen sehr wichtig ist, die beiden Kategorien zu unterscheiden.

Die RIAD-Studie (Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes) aus dem Jahr 1998 ergab für die Epidemiologie von Typ-2-Diabetes in Deutschland [20–22] Folgendes: Wenn die neuen Richtlinien der ADA aus dem Jahr 1997 angewandt werden, verschiebt sich die Prävalenz von Typ-2-Diabetes von 11 auf 15,1% und die einer gestörten Glukosetoleranz von 28,8 auf 26,2%. Bei 27,1% der Studienteilnehmer lag eine gestörte Nüchternglukose vor, davon hatten 9,2% 2-Stunden-Plasmaglukosewerte, die den Diabeteskriterien entsprechen. Männer hatten in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren doppelt so häufig einen unentdeckten Typ-1-Diabetes wie Frauen. Bei der alleinigen Anwendung der neuen ADA-Kriterien wären 9,2% der Diabetiker unerkannt geblieben.

Die DECODE-Studien [23, 24] untersuchten die Nüchternglukose (126–140 mg/dl = 7,0–7,8 mmol/l) und den 2-Stunden-OGTT-Wert (≥ 200 mg/dl = $\geq 11,1$ mmol/l) bei Personen zwischen 60 und 79 Jahren. Dies ergab eine Erhöhung der Prävalenz in Europa von 7,2 auf 7,7%. Mehr als die Hälfte aller Teilnehmer hatte bereits einen diagnostizierten Diabetes; ein Sechstel hatte einen Nüchternplasmaglukosewert ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l), ein Sechstel hatte eine erhöhte FPG, ein weiterer Sechstel hatte 2-Stunden-OGTT-Werte ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Letztere wären nach den ADA-Richtlinien von 1997 nicht diagnostiziert worden, hatten jedoch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ähnlich wie andere Diabetiker. Man hat daher empfohlen, einen OGTT bei allen Personen mit IFG (d.h. 110–125 mg/dl = 6,1–6,9 mmol/l) durchzuführen. Diese Empfehlung wurde von der WHO 1999 tatsächlich übernommen (Tabelle 2).

Die empfohlene Vorgehensweise zur Diagnoseermittlung ist zurzeit nach den Empfehlungen der ADA, der WHO und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [24–26] wie folgt:

1. Bei klassischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, ungeklärter Gewichtsverlust), bei Glukosurie oder bei Gelegenheitshyperglykämie (d.h. zu irgendeiner Ta-

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus (Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Juli 2001).

	Plasmaglukose		Vollblutglukose	
	Venös mg/dl (mmol/l)	Kapillär mg/dl (mmol/l)	Venös mg/dl (mmol/l)	Kapillär mg/dl (mmol/l)
Impaired Fasting Glucose (IFG)	≥ 110 ($> 6,1$) < 126 ($< 7,0$)	≥ 110 ($> 6,1$) < 126 ($< 7,0$)	≥ 100 ($> 5,6$) < 110 ($< 6,1$)	≥ 100 ($> 5,6$) < 110 ($< 6,1$)
Diabetes, wenn nüchtern	≥ 126 ($\geq 7,0$)	≥ 126 ($\geq 7,0$)	≥ 110 ($\geq 6,1$)	≥ 110 ($\geq 6,1$)
Impaired Glucose Tolerance (IGT), wenn OGTT 2 Std.	≥ 140 ($\geq 7,8$) < 200 ($< 11,1$)	≥ 160 ($\geq 8,9$) < 220 ($< 12,2$)	≥ 120 ($\geq 6,7$) < 180 ($< 10,0$)	≥ 140 ($\geq 7,8$) < 200 ($< 11,1$)
Diabetes, wenn OGTT 2 Std.	≥ 200 ($\geq 11,1$)	≥ 220 ($\geq 12,2$)	≥ 180 ($\geq 10,0$)	≥ 200 ($\geq 11,1$)

geszeit ohne Bezug zu den Mahlzeiten): Kontrolle der venösen Plasmaglukose:

- wenn ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), dann ist die Diagnose Diabetes gesichert
- wenn ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), dann weitere Diagnostik nach Schritt 2:

2. Bei venöser Gelegenheitsglukose oder einer Nüchternglukose im venösen Plasma ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l): Kontrolle der Nüchternglukose im venösen Plasma ("nüchtern" ist definiert durch eine Fastenperiode von mindestens acht Stunden):

- wenn ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l): Wiederholung. Bei Bestätigung ist die Diagnose gesichert
- wenn ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l): Indikation zum oralen Glukosetoleranztest (OGTT)
- wenn ≥ 90 mg/dl (5,0 mmol/l): jährliche Kontrolle der Risikofaktoren, inklusive der Plasmaglukose, sollte erwogen werden.

3. OGTT mit Glukosebestimmung im venösen Plasma:

- wenn Zweistundenwert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), dann ist ein Diabetes diagnostiziert
- wenn Zweistundenwert < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), dann liegt eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) vor
- wenn Nüchternwert ≥ 110 mg/dl (11,1 mmol/l) und < 140 mg/dl (7,8 mmol/l), dann liegt eine "abnorme Nüchternglukose" (IFG) vor.

Derzeit wird das glykierte Hämoglobin (HBA1 oder HBA1c) nicht zur Diagnose des Diabetes herangezogen, und zwar aus folgenden Gründen:

- die intraindividuelle Variation ist groß
- die Unterschiede zwischen den Laboratorien sind noch immer erheblich
- die Messung ist relativ teuer

- die Bestimmung ist nicht in jedem Laboratorium möglich
- das HBA1 oder HBA1c ist nicht sehr sensitiv für die Erfassung einer beginnenden Störung des Glukosestoffwechsels.

Präanalytik und Analytik

Es muss ausdrücklich betont werden, dass nur nass-chemische Bestimmungen in Serum oder Plasma, die unter Zuhilfenahme eines Glykolysehemmers oder nach Enteiweißung gewonnen wurden, zur Diagnosestellung geeignet sind. Kapillarblut zeigt in entsprechenden Hämolysiergemischen für 48 Stunden stabile Werte [27]. Ohne Glykolysehemmer nimmt die Glukosekonzentration im Venenblut abhängig von der Umgebungstemperatur im Laufe der Zeit ab: bei Raumtemperatur mit 6 mg/dl (0,33 mmol/l) pro Stunde. Bei 4°C verringert sich die Konzentration pro Stunde zwar nur unwesentlich, in 24 Stunden kann die Abnahme jedoch 20% betragen.

Die maximal zulässige Unpräzision sollte nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) aus dem Jahr 2002 im Messbereich ≥ 60 mg/dl 4%, die maximale zulässige Unrichtigkeit 7% und die maximal zulässige Abweichung des Einzelwertes 15% des Zielwertes des Kontrollmaterials betragen. Im Messbereich < 60 mg/dl darf die Unpräzision 2,4 mg/dl, die Unrichtigkeit 4,2 mg/dl und die Abweichung des Einzelwertes 9 mg/dl nicht überschreiten.

Kapilläres Vollblut, venöses Vollblut und venöses Plasma aus kapillär entnommenem Blut sind Specimen, die in den einzelnen Ländern für die Bestimmung der Blutglukose eingesetzt werden.

Kapilläres Vollblut: Im Nüchternzustand ist im venösen Blut die Glukosekonzentration 5–10% niedriger als im

arteriellen. Kapilläres Blut ist eine Mischung aus arteriellem und venösem Blut und hat somit eine höhere Glukosekonzentration als venöses Blut. Im Nüchternzustand ist der Unterschied etwa 5%, postprandial 10–15%.

Aufgrund des hohen Hämatokritwertes von Neugeborenen sollte hier weder kapilläres noch venöses Vollblut eingesetzt werden, sondern nur Plasma.

Fingerbeerenblut wird oft als Hämolysat eingesetzt. Die Glukosekonzentration ist im Hämolysat 10–15% niedriger als in Plasma.

Kapillarblut eignet sich nur dann als Bestimmungsmaterial, wenn sichergestellt ist, dass die periphere Blutzirkulation adäquat ist. Die Fingerbeeren müssen warm sein!

Venöses Plasma: In den Erythrozyten ist der Glukosegehalt niedriger als im Plasma. Daher ist in Vollblut die Konzentration 1–15% niedriger als in Plasma.

Venenblut sollte nur aus schwach und kurz gestauter Vene entnommen werden. Zu langes oder zu intensives Stauen führt zu um 10% zu niedrigen Werten.

Enteileiung: Werden die zu untersuchenden Proben vor der Glukosebestimmung enteileit, so resultiert dies aufgrund des Volumenverdrängungseffekts in einer Erhöhung der Glukosewerte im Vergleich zum Ausgangsmaterial, und zwar um 5% wenn Plasma, um 10% wenn Vollblut und um 15% wenn hämolysiertes Vollblut enteileit wurde.

Richtlinien für den OGTT (nach WHO 1985 und Alberti [26])

Der orale Glukosetoleranztest sollte am Morgen durchgeführt werden, nach 10- bis 16-stündiger Nahrungskarenz und nach einer mindestens 3-tägigen Ernährung mit mehr als 150 g Kohlenhydraten pro Tag. Während des Tests sitzt oder liegt der Patient. Rauchen vor oder während des Tests ist nicht erlaubt. Der Patient trinkt zum Zeitpunkt Null 75 g Glukose gelöst in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten. Kinder erhalten 1,75 g pro kg Körpergewicht (bis maximal 75 g). Die Blutabnahmen erfolgen nach 0 und nach 120 Minuten (der 60-Minuten-Wert ist nicht obligatorisch). Es sei darauf hingewiesen, dass eine Reihe von Medikamenten die Glukosetoleranz verschlechtern können (Glukokortikoide, Epinephrin, Phenytoin, Diazoxid, Furosemid etc.).

Die Diagnose Gestationsdiabetes (GDM)

Diese Diagnose wird erstmals während der Schwangerschaft gestellt. Die Häufigkeit liegt bei 4% [28]. Bei unbehandeltem Gestationsdiabetes treten vermehrt Schwangerschaftskomplikationen und erhöhte kindliche Morbidität und Mortalität auf. Daher ist bei jeder Schwangerschaft eine rechtzeitige Diagnosestrategie erforderlich. Ein Screening-Test sollte bei allen Schwangeren über 30 Jahren durchgeführt werden.

Nach den ADA-Richtlinien 2004 [28] haben folgende Frauen ein niedriges Risiko für Diabetes und müssen

Tabelle 3 Referenzwerte für Plasmaglukose für Gestationsdiabetes.

	Bis mg/dl	Bis mmol/l
Nüchtern	95 (kapilläres Vollblut: 85)	5,3
1 Std.	180	10,0
2 Std.	155	8,6
3 Std.	140	7,8

somit während ihrer Schwangerschaft nicht untersucht werden:

- Alter <25 Jahre
- normales Körpergewicht
- ohne Familienanamnese für Diabetes
- ohne anamnestische Hinweise auf abnormalen Glukosestoffwechsel
- ohne auffällige obstetrische Anamnese
- ohne Zugehörigkeit zu einer Hochrisikogruppe für Diabetes (Lateinamerikanerinnen, gebürtige Amerikanerinnen, asiatische Amerikanerinnen, Afro-Amerikanerinnen, Einwohnerinnen der pazifischen Inseln, Araberinnen, Türkinen).

Andere Frauen müssen zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche nach einer der beiden folgenden Strategien untersucht werden:

One-Step-Verfahren: Durchführung eines OGTT ohne vorherige Blutglukosebestimmung. Dieses Verfahren kann bei Hochrisikopatientinnen kosteneffektiv sein.

Two-Step-Verfahren: Zuerst wird eine Blutglukosebestimmung eine Stunde nach oraler Glukosezufuhr von 50 g durchgeführt. Wenn eine Hyperglykämie festgestellt wird, ist an einem anderen Tag ein OGTT durchzuführen. Wenn der Normwert für Hyperglykämie auf 140 mg/dl (7,8 mmol/l) festgesetzt wird, werden ca. 80% der Frauen mit GDM gefunden; bei Herabsetzung dieses Normwertes auf 130 mg/dl (7,2 mmol/l) sogar 90%.

Es wird empfohlen, den OGTT mit 100 g Glukose und zwei Blutabnahmen (nach einer und nach zwei Stunden) durchzuführen. Wichtig ist, dass der Test am Vormittag gemacht wird, dass vorher 8 bis 14 Stunden gefastet wurde und dass drei Tage vor dem Test eine Diät mit ausreichend Kohlenhydraten (≥ 150 g pro Tag) verabreicht worden ist. Während des Tests muss die Patientin sitzen und darf nicht rauchen.

Die Cut-off-Werte für Plasmaglukose zur Diagnose des Gestationsdiabetes sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden

Das Screenen von asymptomatischen Populationen ist unter folgenden Voraussetzungen angebracht (Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001 [29]):

1. Bei Personen >45 Jahre in Intervallen von drei Jahren, besonders wenn der BMI (Body-Mass-Index) ≥ 25 kg/m².

2. Bei anderen Personen nur dann, wenn einer oder mehrere der unten aufgelisteten Risikofaktoren vorliegen:

- BMI ≥ 25 kg/m²
- positive Familienanamnese (Eltern oder Geschwister)
- körperliche Inaktivität
- Rasse oder ethnische Zugehörigkeit (z.B. Afro-Amerikaner, Hispano-Amerikaner, gebürtige Amerikaner, Asia-Amerikaner und Einwohner der pazifischen Inseln, Araber, Türken)
- nachgewiesene IFG oder IGT (siehe oben)
- anamnestischer GDM oder Kind mit Geburtsgewicht > 4000 g
- Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg bei Erwachsenen
- HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl (0,9 mmol/l) und/oder Triglyzeride ≥ 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
- polyzystisches Ovarialsyndrom
- anamnestische Gefäßerkrankung (mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen).

Zur Zeit wird ein Screening-Verfahren auf Diabetes Typ 1 mit Immunmarkern unter asymptomatischen Personen aus den folgenden Gründen nicht empfohlen:

1. Es gibt keine allgemein akzeptierten Cut-off-Werte für die betreffenden Immunmarker.
2. Es gibt keine Einstimmigkeit, was geschehen soll, wenn der Patient Autoantikörper aufweist.
3. Die Inzidenz ist niedrig, so dass nur ganz wenige Kinder ($< 0,5\%$), die zum Testdatum "prädiabetisch" sind, erfasst werden können.

Der Nutzen von Screenings in Hochrisikogruppen wird zurzeit erforscht.

Mikroalbuminurie

Das Auftreten einer gesteigerten Proteinausscheidung im Urin stellt einen Wendepunkt im Leben eines Diabetespatienten dar, denn bei Menschen mit Diabetes mellitus und einer Proteinurie ist die Mortalität im Vergleich zu Personen mit Diabetes, aber ohne Proteinurie, um den Faktor 100 erhöht [30].

Es war eine der wichtigsten Entdeckungen in der klinischen Diabetologie, dass selbst die Ausscheidung von kleinsten Mengen an Albumin (Mikroalbuminurie) ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und das Auftreten einer Niereninsuffizienz anzeigt [31]. Diese Befunde schlagen sich in den Empfehlungen der ADA und der DDG nieder [32, 33].

Mikroalbuminurie ist im Übrigen ein Risikomarker, auch ohne Diabetes mellitus; dies gilt für alle Personen, die älter als 60 Jahre sind.

Etwa 80% der Typ-1-Diabetiker mit Mikroalbuminurie entwickeln ohne Intervention innerhalb von 10 bis 15 Jahren eine manifeste Nephropathie (davon 50% eine terminale Niereninsuffizienz). Bei Mikroalbuminurie ist die

Nierenfunktion typischerweise (noch) nicht eingeschränkt; die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) liegt im Normbereich oder – im Stadium der Hyperfiltration – sogar etwas darüber. Die Mikroalbuminurie ist außerdem ein potentiell reversibler Zustand. Oberstes Therapieziel ist daher die Progressionshemmung, da bereits die nächste Stufe der Albuminausscheidung (> 300 mg/24 Std.) einen "point of no return" darstellt, der mit progredientem Abfall der GFR einhergeht.

Bei 20–40% der Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie ist eine manifeste Niereninsuffizienz zu erwarten. Dieser Anteil ist deutlich geringer als beim Typ-1-Diabetes. Mikroalbuminurie gilt beim Typ-2-Diabetiker weniger als Vorbote der terminalen Niereninsuffizienz als vielmehr als Indikator für ein erhöhtes Risiko von Gefäßkomplikationen. Die möglichen Ursachen dafür sind:

1. Clustering von Risikofaktoren wie
 - Hypertonie
 - Rauchen
 - Hyperlipidämie
 - Insulinresistenz
2. erhöhte Fibrinogen-, CRP- und PAI-1-Spiegel
 - gestörte Blutgerinnung und Fibrinolyse
 - chronische, subklinische Entzündungen
3. genetische Faktoren
4. endotheliale Dysfunktionen.

Der Mikroalbuminurie-Test sollte jährlich durchgeführt und bei positivem Befund sogar vierteljährlich wiederholt werden. Es betrifft hier nämlich keine Einbahnstraße der diabetischen Nephropathie auf dem Weg zur Nierendialyse: bei entsprechend guter Diabetes-Einstellung [34] ist Mikroalbuminurie reversibel. Für die Wiederherstellung der glomerulären Integrität sind ein HbA1c $< 8\%$, ein systolischer Blutdruck < 115 mmHg und möglichst niedrige Fettwerte sowie das Nichtrauchen entscheidend [35]. Die Behandlung mit ACE-Hemmern scheint jedoch keinen positiven Einfluss auf die Regression der Mikroalbuminurie zu haben, wohl aber den Übergang von Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie und damit auch zur Proteinurie zu verzögern.

Eine Mikroalbuminurie wird unterschiedlich definiert, liegt aber nach allgemeiner Auffassung dann vor, wenn die Albuminausscheidung im 24-Stunden-Harn zwischen 30 und 300 mg beträgt (Tabelle 4). Die Mikroalbuminurie ist der beste nichtinvasive Prädiktor für das Risiko einer diabetischen Nephropathie. Deshalb sollte nach etablierten Richtlinien regelmäßig nach ihr gefahndet werden. Es besteht eine hohe intraindividuelle Tag-zu-Tag-Variabilität (bis zu 40%), so dass wiederholte Messungen empfohlen werden; dabei werden mindestens zwei (von drei) positive Messungen zur definitiven Diagnose der Mikroalbuminurie gefordert. Die Albuminurie wird vorzugsweise im 12- oder 24-Stunden-Harn bestimmt. Wenn dies nicht möglich ist, bietet sich die Albumin-Kreatinin-Ratio an.

Es kann in den folgenden Situationen zu falsch positiven Bestimmungen kommen:

Tabelle 4 Grenzwerte der Mikroalbuminurie.

Albuminkonzentration im Spontanharn	20–300 mg/l
Albuminkonzentration im Sammelharn	20–200 mg/min; 30–300 mg/24 Std.
Albumin-Kreatinin-Ratio im Spontanharn	2,5–25 mg/mmol (Männer)
	3,5–25 mg/mmol (Frauen)

- exzessive Hyperglykämie
- körperliche Aktivität
- Infektionskrankheiten (Harnwegsinfekt oder Fieber)
- hypertensive Krisen
- Myokardinfarkt
- kardiale Dekompensation.

Postprandialer Blutzucker

Die postprandiale Phase umfasst den Zeitraum nach Nahrungszufuhr, ist aber keineswegs genau definiert. Je nach Menge und Zusammensetzung der Ernährung und abhängig vom Ausmaß der endogenen Insulinsekretion kann diese Phase drei bis sechs Stunden dauern. Bei Gesunden bleibt der Blutzucker dabei immer unter einem Wert von 160 mg/dl.

Unter Diabetologen wird der Stellenwert des postprandialen Blutzuckers zurzeit diskutiert. Es ist bekannt, dass das kardiovaskuläre Risiko bereits bei gestörter Glukosetoleranz erhöht ist, auch ohne Erhöhung der HbA1c- und Nüchternblutglukosewerte, womöglich, weil sich sowohl Blutzuckerentgleisung als auch kardiovaskuläre Veränderungen auf einem gemeinsamen Boden entwickeln [36]. Zurzeit scheint es jedoch wünschenswert und möglich, bereits in diesem Stadium von „Prädiabetes“ isoliert erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte erfolgreich zu therapieren. Aus der STOP-NIDDM-Studie [37] mit Acarbose wurde bekannt, dass das Neuauftreten von Hypertonie dadurch um 34% gesenkt werden kann, dasjenige von kardiovaskulären Ereignissen um 49% und dasjenige von Herzinfarkten gar um 91%. Das Risiko, einen manifesten Typ-2-Diabetes zu entwickeln, wurde um 35,6% reduziert, die Glukosetoleranz konnte um 30% häufiger als in der Placebogruppe normalisiert werden [37].

HbA1c

Das Hämoglobin von Erwachsenen heißt HbA; wenn es durch nicht-enzymatische irreversible Bindung von Hexosen an HbA entstanden ist, heißt das Molekül HbA1. HbA1c ist die Form von Hämoglobin mit dem stabilen Anhang von Glukose an der N-terminalen Aminogruppe der β -Kette von Hämoglobin A (Abbildung 1).

Abbildung 1

Die Glykierung ist während der Lebenszeit (120 Tage) der Erythrozyten kumulativ und abhängig vom Plasma-glukosespiegel. Daher ist das HbA1c ein Maß für den mittleren Blutzuckerwert während der letzten zwei bis drei Monate. Der Wert wird in einer Ratio zwischen glykiertem und unglykiertem Hämoglobin ausgedrückt und in Prozent angegeben.

Im Wesentlichen sind die in der Praxis angewandten Methoden zur Bestimmung des glykierten Hämoglobins automatisiert. Die wichtigsten sind:

1. Kationenaustauschchromatographie / HPLC
Grundlage der Methode ist die Veränderung der Ladung des Hämoglobinmoleküls durch N-terminale Modifikation mit Glukose. Die Trennung von glykiertem und nichtglykiertem Hb erfolgt mit der sog. Mikrosäulenteknik. Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC=high pressure liquid chromatography) ist die Referenzmethode zur Bestimmung des HbA1c-Wertes.
2. Affinitätschromatographie
Hier werden alle glykierten Hämoglobinmoleküle erfasst.
3. Immunoassays
Inzwischen existieren monoklonale Antikörper gegen das glykierte Valin und das N-terminale Ende der β -Kette des Hämoglobins, die aufgrund ihrer hohen Spezifität die übrigen glykierten Hämoglobine nicht miterfassen.

Zur Bestimmung kann venöses oder kapilläres EDTA-Blut genutzt werden. Der Patient muss nicht nüchtern sein. Vollblut ist bei 4°C eine Woche stabil, bei –70°C ca. ein Jahr.

Bei der Bestimmung von HbA1c können viele Faktoren interferieren. Daher war die Entwicklung von Referenzmethoden sehr wichtig [38]. Zwei Verfahren wurden hierzu als geeignet befunden, nämlich die HPLC-Elektrospray-Massenspektrometrie und die HPLC-Kapillarelektrophorese. Diese Methoden sind jedoch sehr aufwändig und langwierig, so dass sie sich für die tägliche Routine nicht besonders gut eignen. Routinebestimmungsmethoden sollten jedoch an einer dieser HPLC-Methoden standardisiert werden. Für den Kliniker ist es sehr wichtig, sich im Labor nach der Methode der HbA1c-Bestimmung und deren Präzision zu erkundigen.

Störungen der Messung werden unabhängig von der Messmethode durch Transfusionen, Anämien, akuten Blutverlust, nach Bluttransfusion und eine verkürzte Erythrozyten-Lebenszeit (v.a. bei Niereninsuffizienz) verursacht. Des Weiteren führen pathologische Hämoglobine bei Hämoglobinopathien zu Messfehlern.

Mögliche Ursachen falsch niedriger HbA1c-Werte:

- Hämoglobinopathien: z.B. HbS, HbC, HbD
- hämolytische Anämie
- kongenitale Sphärozytose
- akuter Blutverlust
- Bluttransfusionen

Mögliche Ursachen falsch hoher HbA1c-Werte:

- HbF-Erhöhung
- Urämie (Carbamylierung des Hämoglobins – Störung der ladungsabhängigen Trennverfahren)
- chronische Eisenmangelanämie
- massive Hypertriglyzeridämie
- Alkoholismus (Entstehung von Hämoglobin mit HbA1c-Mobilität)
- hohe Tagesdosen von Aspirin (> 500 mg/dl) führen zu Azetylierung des Hämoglobins: verstärkte negative Ladung
- Beta-Lactam-Antibiotika führen zu penicilliertem Hämoglobin mit veränderter Mobilität

Der Zielwert ist nach den Empfehlungen des DDG <6,5%. Eine besonders strenge Einstellung ist in der Schwangerschaft erforderlich.

Ziel ist eine Verhinderung bzw. Reduktion von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. HbA1c-Werte sind stark mit der Frequenz von mikrovaskulären Diabeteskomplikationen korreliert [39]. Es wurde jedoch bekannt, dass die Werte interindividuell bei gleichem Blutglukosespiegel variieren. Nur ein Drittel der Varianz des HbA1c-Wertes kann durch Unterschiede in der Blutglukose erklärt werden. Eine genetische Determinierung wird vermutet und wurde an eineiigen Zwillingen untersucht. Diabetesunabhängige Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Blutglukose und unabhängig davon auf HbA1c zu haben; diese sind somit auch als Risikofaktoren für mikrovaskuläre Komplikationen erkannt [40]. Die UKPDS-Studie [41] zeigte, dass mit einer Senkung des HbA1c-Wertes um 1% alle diabetesbezogenen Komplikationen um 21% gesenkt werden konnten, Myokardinfarkte um 14%, mikroangiopathische Komplikationen um 37%, die diabetesbezogenen Todesfälle um 21% und die Gesamtmortalität um 14%.

Die Relation zwischen HbA1c und Plasmaglukose ist komplex. Plasmaglukosespiegel drei bis vier Wochen vor der HbA1c-Bestimmung gehen jedoch stärker in die Bewertung ein als die Spiegel, die längere Zeit vorher gemessen wurden. Plasmaglukosespiegel der letzten 30 Tage tragen mehr als 50% zum HbA1c-Wert bei, die Glukosewerte im Zeitraum zwischen 90 und 120 Tagen vor der HbA1c-Bestimmung nur zu 10%. Dies erklärt, warum der HbA1c-Wert relativ schnell auf große Schwankungen des Plasmaglukosewertes reagiert. Daten der DCCT zeigen, dass die postprandialen Glukosewerte und jene zu Tagesende stärker als andere Werte zum HbA1c beitragen [42]. Der Zusammenhang zwischen Blutzucker und HbA1c kann durch folgende Formel wiedergegeben werden:

$$\text{Mittlerer Blutzucker (mg/dl)} = (\text{HbA1c} \times 36) - 100$$

$$\text{HbA1c (\%)} = (\text{mittlerer Blutzucker in mg/dl} + 100) / 36$$

Die ADA [25] empfiehlt für Diabetesbetreuung präprandiale Plasmaglukosespiegel von 90–130 mg/dl (5,0–7,2 mmol/l), Bettzeitwerte von 110–150 mg/dl (6,1–8,3 mmol/l) und HbA1c-Werte von <7%. Ein HbA1c-Anstieg um 1% zeigt eine Erhöhung der mittleren Blutglukose um 35,8 mg/dl (1,99 mmol/l) an. Wichtig ist, dass HbA1c-Methoden gegen die Referenzmethode standardisiert werden oder dass direkt mit standardisierten Verfahren bestimmt wird.

Zum Screenen und zur Diagnose ist das HbA1c nicht geeignet. Zur Therapieüberwachung empfiehlt die DDG: Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes einmal im Quartal; bei schwangeren Diabetikerinnen und bei Gestationsdiabetes häufiger.

Blutzuckerselbstkontrolle

Die Blutzuckerselbstkontrollen sollten nur zur Verlaufskontrolle bei bekanntem Diabetes mellitus eingesetzt werden. Es sei nachdrücklich darauf hingewiesen, dass die Methoden und Geräte zur Selbstkontrolle nicht zur Diagnosestellung geeignet sind.

Verlaufskontrollen

Es wird empfohlen, folgende Parameter vierteljährlich zu kontrollieren:

HbA1c, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, Harnsäure, Kalium, Harn auf Glukose, (Mikro-)Albuminurie.

C-Peptid und Proinsulin

Proinsulin wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet. Diese Vorstufe von Insulin wird in zwei Insulinketten und eine C-Peptidkette gespalten. C-Peptid, das so genannte connecting-peptide, verbindet die beiden Ketten des späteren Insulins und ist eine Substanz von unbekannter Funktion. Neueste Daten lassen vermuten, dass C-Peptid eine Funktion sowohl in der Glukoseverwertung [43] als auch in der koronaren Zirkulation [44] und bei der glomerulären Filtration [45] hat.

Tabelle 5 Referenzbereich C-Peptid.

	Bereich in $\mu\text{g/l}$	Bereich in nmol/l
Nach "normalem", 12stündigem Fasten	0,7–2,0	0,2–0,6
Nach 3tägigem Fasten	<0,7	<0,2

Tabelle 6 Umrechnungsformeln.

Insulin	$\text{mU/l} \times 6 = \text{pmol/l}$
C-Peptid	$\mu\text{g/l} \times 0,28 = \text{nmol/l}$
Proinsulin	$\text{ng/l} \times 0,11 = \text{pmol/l}$

C-Peptid im Blut wird anstelle von Insulin in folgenden Situationen bestimmt:

- Insulin wird sehr rasch vorwiegend von der Leber abgebaut. Die Funktion der Leber hat daher Einfluss auf den Insulinspiegel im Blut. Bei C-Peptid ist das nicht der Fall.
- Der Insulinspiegel sagt nichts darüber aus, ob das Insulin aus der Bauchspeicheldrüse kommt oder als Medikament verabreicht wurde. Findet man einen hohen Insulinspiegel, aber keine C-Peptiderhöhung, wurde Insulin verabreicht.
- C-Peptid bleibt im Gegensatz zu Insulin länger im Blut, da es nicht so schnell abgebaut wird. Eine kurzfristige Erhöhung von Insulin könnte jedoch unbemerkt bleiben.

Daher kann ein erhöhter C-Peptidspiegel als diagnostisch für eine Insulinerhöhung angesehen werden, mit Ausnahme von folgenden Situationen:

- C-Peptid wird von einem Tumor produziert
- C-Peptid wurde verabreicht
- C-Peptid und Insulin werden bei einer Autoimmunerkrankung mit pankreasstimulierenden Antikörpern produziert (sehr selten).

Erniedrigte C-Peptid- und Insulinspiegel findet man bei:

- Zerstörung der β -Zellen des Pankreas wie bei Typ-1-Diabetes, anderen Pankreaserkrankungen (Hämochromatose, Mukoviszidose), Medikamenten (z.B. dem Antiparasitenmittel Pentamidin), Giften, Virusinfektionen (angeborener Rötelerkrankung, Coxsackievirusinfektion, Cytomegalievirusinfektion)
- Überforderung oder Schädigung der insulinproduzierenden Zellen, wie bei Typ-2-Diabetes
- seltenen Erbschäden der insulinproduzierenden Zellen, wie z.B. bei maturity-onset diabetes of the young (MODY) und dem Wolfram-Syndrom (=DIDMOAD-Syndrom: insulinproduzierende Zellen fehlen)
- einem Tumor, welcher ein Hormon produziert, das die Insulinausschüttung hemmt (z.B. bei Somatostatinom und bei aldosteronproduzierenden Tumoren der Nebennierenrinde).

Tabelle 5 fasst die Referenzbereiche für C-Peptid zusammen; Tabelle 6 die Umrechnungsformeln für Insulin, C-Peptid und Proinsulin.

Literatur

1. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in Typ 1 diabetes. *Trends Genet* 1995;11:499–504.
2. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD et al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent

diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3739–43.

3. ADA. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:11–4.
4. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS): 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* 1998;352:837–53.
5. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87–93.
6. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2944–50.
7. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664–71.
8. Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998;92:593–6.
9. Randle PJ. Regulatory interactions between the lipids and the carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:263–83.
10. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. NIH Publications No.01-3305;May 2001.
11. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:1720–5.
12. DECODE Study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397–405.
13. Tuomilehto J for the Finish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2003;344:1343–50.
14. Eriksson J, Lindstrom J, Valle T et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999;42:793–801.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002;346:393–403.
16. ADA 1997: American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;7:1183–97.
17. Riccardi G, Vaccara O, Rivellese A, Pignatola S, Tutino L, Mancini M. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *Am J Epidemiol* 1985;121:422–9.
18. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic criteria in the US population according to 1997 American diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;29:1859–62.
19. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association Classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998;352:1012–5.
20. Köhler C, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Fucker K, Hanefeld M. Prevalence of newly diagnosed type 2 dia-

- betes, impaired glucose tolerance and abnormal fasting glucose in a high risk population. Data from the RIAD study using new diagnostic criteria for diabetes. Prävalenz von neu entdecktem Typ-2-Diabetes, gestörter Glukosetoleranz und gestörter Nüchtern-glukose in einer Risikopopulation. Daten der RIAD-Studie nach Anwendung neuer Diagnosekriterien für Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1057–61.
21. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler F, Schaper F et al. Relationship between fasting plasmaglukose, atherosclerosis risk factors and carotid intima media thickness in nondiabetic individuals. *Diabetologia* 1998;41:706–12.
 22. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler F, Schaper F et al. Beziehungen zwischen verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz, etablierten Risikofaktoren für Atherosklerose und Intima-Media-Dicke (IMD) der A. Carotis communis. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998;7:227–32.
 23. DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Diabetes Care* 1999;22:1667–71.
 24. DECODE Study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617–21.
 25. ADA 2000: American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2000*. *Diabetes Care* 2000;23.
 26. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
 27. Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring? *Ann Clin Biochem* 1995;32:1–8.
 28. ADA 2004: American Diabetes Association. *Gestational Diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2004;27:88–90.
 29. ADA 2003, American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease. The prevention or delay of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl. 1):62–9.
 30. Borch-Johnson K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinurie on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:590–6.
 31. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080–4.
 32. ADA 2002: American Diabetes Association. *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 2002;25:85–9.
 33. DDG 2002: Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). *Diabetes und Stoffwechsel* 2002;11:1–40.
 34. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
 35. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkenstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–93.
 36. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105–20.
 37. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
 38. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78–89.
 39. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977–86.
 40. Snieder H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RDG. HbA1C levels are genetically determined even in type 1 diabetes; evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* 2000;50:2858–63.
 41. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
 42. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002;25:275–8.
 43. Sato Y, Oshida Y, Han YQ et al. C-peptide fragments stimulate glucose utilization in diabetic rats. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:727–32.
 44. Nakamoto H, Sakane N, Kimura K et al. Synergetic effects of C-peptide and insulin on coronary flow in early diabetic rats. *Metabolism* 2004;53:335–9.
 45. Samnegard B, Jacobson SH, Johanasson BL, Ekberg K, Isaksson B, Sjoquist M. C-Peptide and captopril are equally effective in lowering glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1385–91.