

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Autoren

D. Müller-Wieland, A. Petermann, M. Nauck, L. Heinemann, W. Kerner, U. A. Müller, R. Landgraf

Institut

für die Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutschen Vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Definition

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides.

Klassifikation

Typ-1-Diabetes

- ▶ β -Zellzerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt
- ▶ meist immunologisch vermittelt
- ▶ Der LADA (latent autoimmune diabetes in adults) wird dem Typ-1-Diabetes zugeordnet.

Typ-2-Diabetes

- ▶ kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz.
- ▶ ist häufig assoziiert mit anderen Problemen eines sogenannten metabolischen Syndroms.

Andere spezifische Diabetes-Typen

- ▶ Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose)
- ▶ Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom)
- ▶ medikamentös-chemisch induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin)
- ▶ genetische Defekte der β -Zell-Funktion (z. B. MODY-Formen)
- ▶ genetische Defekte der Insulinwirkung
- ▶ andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können
- ▶ Infektionen
- ▶ seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes

Gestationsdiabetes

Erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung.

Praxistool (s. Anhang)

Tab. 1: Differenzialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung

Diagnosekriterien

Wichtig

Zur Messung von venöser Plasmaglukose und von HbA1c dürfen nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen wie in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung (Rili-BÄK) einheitlich für Zentrallaboratorien als auch patientennahe Sofortdiagnostik reguliert. Der zurzeit geltende Goldstandard für die Diabetesdiagnostik ist die Messung von Glukose im venösen Plasma. Sehr wichtig ist dabei die präanalytische Behandlung des Blutes. Es muss durch die Verwendung geeigneter Teströhrchen Vorsorge getroffen werden, dass im entnommenen Blut die Glykolyse ausreichend gehemmt wird (mit Zusatz von Citrat plus Fluorid; Fluorid allein reicht nicht aus). Alternativ wird empfohlen, entweder das Röhrchen nach Blutentnahme innerhalb von 30 Minuten zu zentrifugieren und den Überstand von den Zellen zu trennen oder ein Gelröhrchen zu verwenden; hier kann der Überstand nach Zentrifugation im Originalröhrchen belassen werden. Auch wenn diese Empfehlungen zur präanalytischen Handhabung der Blutproben nicht systematisch bei der Festlegung der Diagnose-Kriterien evaluiert worden sind, empfiehlt die DDG und DGKL dieses präanalytische Vorgehen, um Veränderungen in den

Letzte Aktualisierung
10/2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-115159>
Diabetologie 2016; 11 (Suppl 2): 1–4 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
D. Müller-Wieland
Medizin, Klinik I, RWTH-Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
dirmueller@ukaachen.de

Glukosemesswerten durch Fehler bei der präanalytischen Probenhandhabung möglichst zu vermeiden. Die in der Praxis-Empfehlung angegebenen Grenzwerte für die Diagnosestellung gelten (entsprechend den Empfehlungen von DDG und DGKL) für venöse Plasmaglukosewerte.

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen sollte die analytische Variabilität in Absolutwerten an den Entscheidungsgrenzen angegeben werden. Dazu sollte die sogenannte „Minimum Difference (MD)“ verwendet werden. Dies bedeutet für einen HbA1c-Grenzwert von 6,5% (48 mmol/mol), dass die MD nicht größer als 0,65% (4,8 mmol/mol) sein soll. Entsprechendes gilt für den Grenzwert der Glukose: Bei 126 mg/dl (7,0 mmol/L) sollte die MD nicht größer als 12,6 mg/dl (0,7 mmol/L) sein. Eine Stellungnahme zum Wert und Sinn der MD befindet sich in Vorbereitung, ggf. siehe Web-Seite der DDG.

Diabetes mellitus

- ▶ HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
- ▶ Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
- ▶ Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
- ▶ oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)

Seit 2010 empfiehlt diese Praxis-Empfehlung die Verwendung des HbA1c zur Diabetesdiagnose (siehe Stellungnahme auf der Internetseite der DDG). Dies wurde möglich durch Verbesserung der Messgüte die durch die internationale Standardisierung der Messmethode erreicht wurde. Gleichzeitig haben epidemiologische Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt, dass die Spezifität eines HbA1c-Messwertes von $\geq 6,5\%$ bzw. ≥ 48 mmol/mol groß genug ist, damit die Diagnose Diabetes mit einer befriedigenden Sicherheit gestellt werden kann. Zudem ist die Sensitivität eines HbA1c-Messwertes von $< 5,7\%$ bzw. < 39 mmol/mol groß genug, um die Diagnose Diabetes ausreichend unwahrscheinlich zu machen. Bei Patienten mit HbA1c-Werten im Bereich von 5,7 bis $< 6,5\%$ (39 bis < 48 mmol/mol) oder hohem klinischen Risiko (siehe Screening) kann die die Diagnose eines Diabetes und seiner Vorstadien nur durch Messung der Plasmaglukose nach den üblichen Kriterien inkl. eines oGTT ausgeschlossen werden.

Das dafür empfohlene diagnostische Prozedere ist in den **Abb. 1, 2** dargestellt. Der HbA1c-Wert ist für die Diabetesdiagnose nicht adäquat, wenn mit einer Beeinflussung oder Verfälschung des Wertes zu rechnen ist (**Tab. 2**).

Zudem gilt es zu beachten, dass die Güte der HbA1c-Messung trotz erfolgter Standardisierung methodenabhängig erheblich variiert. Unserer Ansicht nach schränkt diese Problematik die alleinige Verwendbarkeit des HbA1c zur Diabetesdiagnose deutlich ein, siehe hierzu neben **Tab. 2** auch die praktischen Empfehlungen in der Legende zu **Abb. 1**. Die DDG arbeitet an einer Stellungnahme zu diesem Thema, ggf. siehe Web-Seite der DDG.

Praxistools (s. Anhang)

Abb. 1 und Abb. 2: Flussschema bei der Diagnose

Tab. 2: Faktoren, die zu einer Beeinflussung oder Verfälschung des HbA1c-Werts führen können.

Abnormal erhöhte Nüchternglukose-Werte

IFG (impaired fasting glucose, „abnormale Nüchternglukose“) für den Bereich der Nüchternglukose von 100 – 125 mg/dl (5,6 mmol – 6,9 mmol/l) im venösen Plasma.

Gestörte Glukosetoleranz

IGT (impaired glucose tolerance) entspricht einem 2-h-Plasmaglukosewert im oGTT im Bereich 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/l) bei Nüchternglukosewerten < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l).

Gestationsdiabetes

Die in **Tab. 3** angegebenen Grenzwerte im oGTT beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie. Sie unterscheiden sich nur unwesentlich von den bisher gültigen Werten. Allerdings reicht zur Diagnose jetzt die Überschreitung eines Werts aus, während früher 2 Werte erhöht sein mussten.

Screening

Zum primären Screening auf Diabetes wird der Diabetes Risiko Test empfohlen (http://www.dife.de/de/presse/Diabetes_Test_Fragebogen.pdf; siehe auch S. S184). Bei erhöhten Fragebogen-Scores, manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, wie z. B. Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhten Triglyzerid-Werten oder niedrigen HDL-Cholesterin-Werten) oder einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Gestationsdiabetes oder PCO (Polycystisches-Ovar)-Syndrom oder nicht-alkoholische Fettleber, vorgehen wie in **Abb. 1, 2** beschrieben.

Praxistools (s. Anhang)

Tab. 3: Diagnose des Gestationsdiabetes.

Tab. 4: Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).

Adressen im Internet

- ▶ www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
- ▶ Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
- ▶ Informationssystem zum Diabetes mellitus

Anhang: Praxistools

Tab. 1 Differenzialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung.

	Typ-1-Diabetes ¹	Typ-2-Diabetes
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten/Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30 bis 50 %	über 50 %
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90 – 95 % bei Manifestation (GAD, ICA, IA-2, IAA)	fehlen
Glukosevariabilität	labil	stabil
Ansprechen auf betazytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

¹ Der LADA (latent insulinpflichtiger Diabetes im Erwachsenenalter) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen auf orale Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern zu empfehlen.

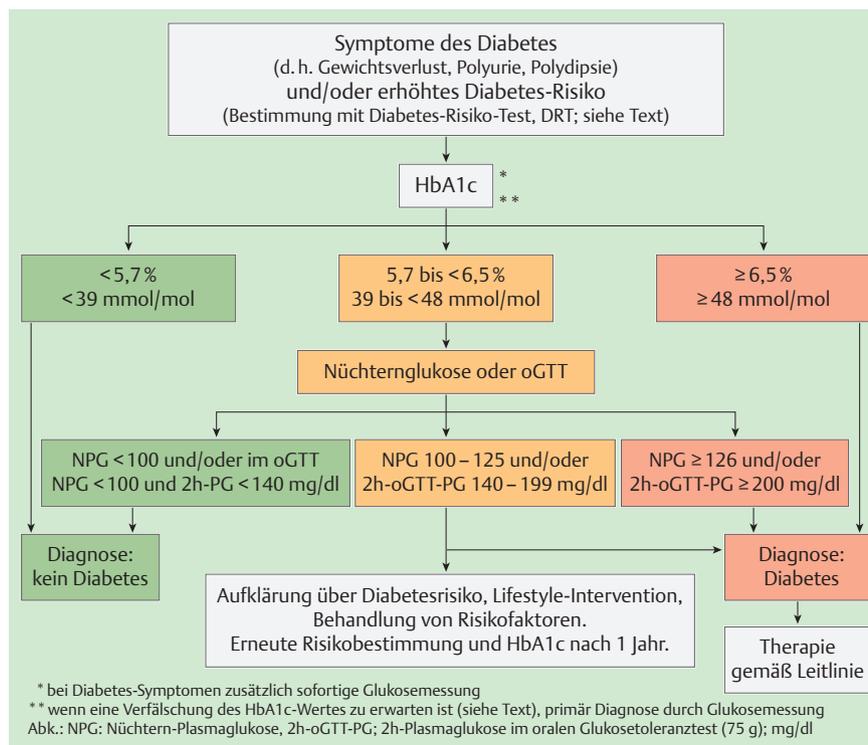


Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Bei Messwerten deutlich ober- oder unterhalb der angegebenen Glukose-/HbA1c-Werte und klinischer Plausibilität ist in aller Regel die Einzelbestimmung eines Parameters ausreichend. Grundsätzlich ist eine zeitnahe/parallele Bestätigung durch Bestimmung des gleichen Parameters oder des anderen Parameters (HbA1c oder Glukose) wünschenswert. Dies gilt insbesondere bei Werten in der Nähe der Grenzwerte; Pflicht ist dies bei Werten mit kleinerer Abweichung vom Grenzwert als die entsprechende Minimal Difference (siehe Text). Bei zwei divergenten Werten (oberhalb und unterhalb) des Grenzwertes gilt laut der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) der „schlechtere“ Wert und dieser sollte wiederholt werden bzw. entscheidet dann über die Diagnose. Ggf. sollte eine Kontrolle im Verlauf, z. B. nach drei oder sechs Monaten, erfolgen.

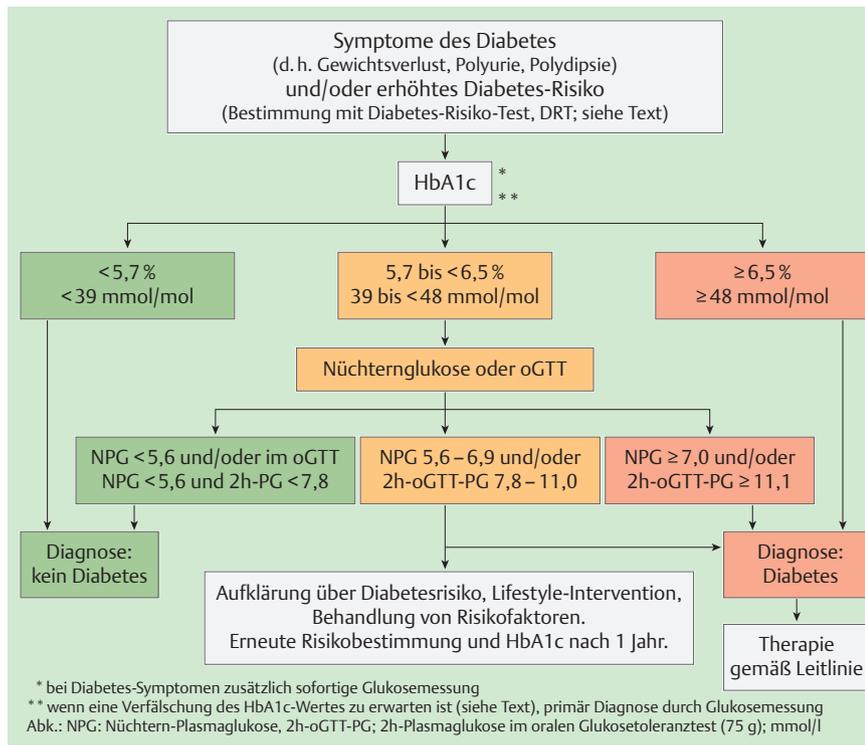


Abb. 2 Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die Abb. ist identisch zu **Abb. 1**, nur sind die Glukosewerte hier in mmol/l angegeben. Für weitere Anmerkungen, siehe Legende zu **Abb. 1**.

Tab. 2 Faktoren, die zu einer Beeinflussung oder Verfälschung des HbA1c-Messwerts führen.

1. Hämoglobinvarianten (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD u. a.)
Das jeweilige Ausmaß der Störung ist abhängig von der verwendeten Messmethode.
2. Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung in Rahmen der Anämiebehandlung, Z. n. Splenektomie oder Erkrankungen der Milz, Leber oder Niere)
3. chemische Modifikationen von Hämoglobin
Urämie (carbamyliertes Hb), hochdosierte Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (acetyliertes Hb)
4. Hemmung der Glykierung (z. B. Dauertherapie mit Ascorbinsäure oder Vitamin E) Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht gut untersucht.
5. Schwangerschaft
6. Ethnizität und Alter (HbA1c steigt altersabhängig an; so dass eine mögliche Altersanpassung des Diagnosekriteriums diskutiert und evaluiert wird. Zudem wird diskutiert, welche mögliche Rolle alternative Parameter wie Fructosamin oder glykolysiertes Albumin spielen könnten)

venöses Plasma		
	mg/dl	mmol/l
nüchtern	≥ 92	≥ 5,1
60 min	≥ 180	≥ 10,0
120 min	≥ 153	≥ 8,5

Tab. 3 Diagnose des Gestationsdiabetes. Ein Diabetes liegt vor, wenn 1 Kriterium erfüllt ist.

Tab. 4 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).

Durchführung des 75-g-oGTT – oraler Glukosetoleranztest – nach WHO-Richtlinien
Testdurchführung am Morgen
– nach 10 – 12 Stunden Nahrungs, Nikotin und Alkohol(karenz)
– nach einer ≥ 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag)
– im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des Tests
Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke) in 250 – 300 ml Wasser innerhalb von 5 min
– Kinder 1,75 g/kg KG (maximal 75 g)
– Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min
– sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung
Test kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus festgestellt wurde.

Die Fertigstellung der Glukoselösung durch den Arzt selbst, anstatt durch den Hersteller, wird von der DDG aus haftungsrechtlichen und medizinischen Gründen nicht empfohlen; siehe Stellungnahme der Labor-Kommission und AGDT auf der Webseite der DDG.