

## Auch für die Therapie von Bedeutung

## Fallstricke in der Diabetesdiagnostik

VON A. PFÜTZNER, W. KERNER

Die Diagnostik des Diabetes mellitus scheint einfach zu sein. Doch in der Praxis gibt es Fallstricke, die Sie kennen und berücksichtigen sollten. Z. B. ist es sinnvoll, den initialen OGTT durch einen zweiten Test zu bestätigen, da eine 10- bis 16-stündige Nahrungs- und Alkoholkarenz vor dem Test kaum zu kontrollieren ist. Auch sollte die Glukosemessung bestimmten Anforderungen entsprechen und die Probenart (Plasma oder Vollblut) bei der Interpretation der Werte berücksichtigt werden.

**Prof. Dr. med. A. Pfützner**

Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz



— Die Diagnostik des Diabetes mellitus stellt sich als relativ übersichtlich und einfach dar. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft liegt ein Diabetes vor, wenn beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT, s. Tabelle 1) ein Nüchternplasmaglukosewert von 126 mg/dl (kapilläres Vollblut 110 mg/dl) oder ein 2-Stunden-Wert von 200 mg/dl erreicht oder überschritten wird [1]. Für die amerikanische Diabetesgesellschaft

und die WHO zeigt außerdem jeder valide gemessene Wert über 200 mg/dl das Vorliegen eines Diabetes an [2]. Bei der Therapie werden dann eine Normalisierung des Blutzuckers ( $HbA_{1c}$ -Wert im Normbereich) und das Vermeiden von Spätschäden angestrebt.

Dennoch können bei der Diagnose, der Therapiefindung und -optimierung – speziell beim Typ 2 Diabetes – Fallstricke auftreten, die sich durch pathophysiologische Überlegungen erklären und auch vermeiden lassen. Schon beim initialen OGTT sind Dinge zu beachten, die sich in der Praxis kaum kontrollieren lassen (z. B. 10- bis 16-stündige Nahrungs- und Alkoholkarenz). Es wird daher in den Leitlinien empfohlen, die Diagnose durch einen zweiten OGTT an einem anderen Tag zu bestätigen.



**MMW-Fortbildungsinitiative:  
Diabetologie für den Hausarzt**

Regelmäßiger Sonderteil der  
MMW-Fortschritte der Medizin

**Herausgeber:**

Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen Diabetes-  
Gesellschaft,  
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender),  
August-Macke-Weg 8  
D-81477 München

**Redaktion:**

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);  
Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr. M. Haslbeck;  
Dr. R. Renner; alle München.

**Welche Labormethoden eignen sich für die Diagnose?**

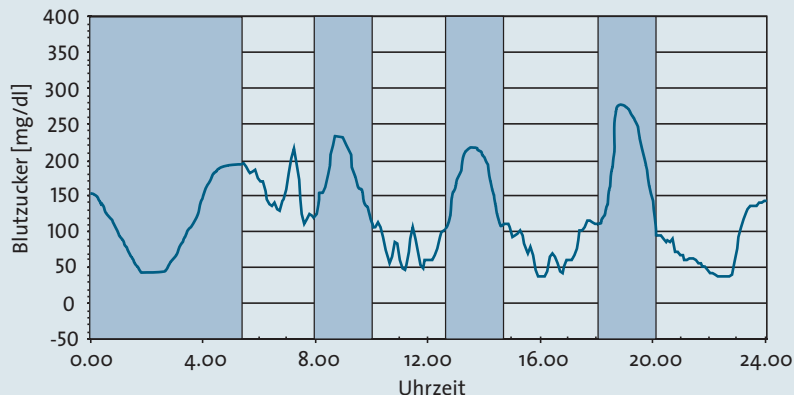
Die Diabetesdiagnose darf nur anhand von Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. Streifen-test-Geräte zur Blutzucker-selbstmessung eignen sich hierfür unter keinen Umständen. Selbst bei exakten Labormethoden ist zu bedenken, wie genau ein Glukosewert gemessen werden kann. Denn bei einem als „gut“ zu bewertenden Variationskoeffizienten von 2% reicht bei einem „wahren Wert“ von 126 mg/dl der 95%-Vertrauensbereich von 121–131 mg/dl (bei  $\pm 3\%$  mit 95%-Vertrauensbereich sogar 120–132 mg/dl). Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten die Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen werden.

Die Glukosemessung im Serum, das aus unbehandelten Blutproben zur Bestimmung üblicher Laborwerte gewonnen wurde, ist obsolet. Durch Stehenlassen des Bluts bis zur Zentrifugation kann es zur Zerstörung von Glukosemolekülen durch Glykolyse kommen. Dies geschieht vor allem, wenn das Blut bei einem langen Transport zum Labor geschüttelt wird. Die Glukosewerte werden dann um bis zu 10–20% falsch erniedrigt erscheinen. Dies kann die früh-

- Prof. Dr. med. Andreas Pfützner, Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz; Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Klinikum Karlsruhe.

**Abbildung 1**

**Tageszeiten mit häufigen Blutzuckerschwankungen bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie**



zeitige Neuentdeckung eines Diabetes mellitus verhindern.

Vollblutproben sollte – sofern sie nicht sofort enteiweißt werden – ein Zusatz zur Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten zugefügt werden (z. B. NaF). Kapillarblut zeigt in entsprechenden Hämolysatgemischen stabile Glukosewerte für 48 Stunden. Entsprechende Röhrchen für die Vollblutentnahmen bzw. Hämolyselösungen sind im Handel erhältlich.

**Interpretation der Werte ist von der Probenart abhängig!**

Für die Interpretation des Blutglukosewertes ist es unerlässlich zu wissen, in welchem Kompartiment des Blutes die Glukosemessung erfolgte. Für die klinische Praxis kommen neben venösem Plasma folgende Probenarten infrage: kapilläres Plasma, venöses und kapilläres Vollblut (Umrechnung entsprechend der Auflistung in den Tabellen 2a und 2b entsprechend den DDG-Leitlinien [1]). Die Grenzwerte zur Diagnose eines Diabetes sind für die einzelnen Probenarten verschieden.

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sich das glykierte Hämoglobin (HbA<sub>1</sub> oder HbA<sub>1c</sub>) neben den deutlich höheren Laborkosten aus folgenden Gründen nicht für die Diagnosestellung des Diabetes eignet:

- 1 Das glykierte Hämoglobin hat eine unzureichende Sensitivität für die Erfassung einer beginnenden Störung des Glukosestoffwechsels.
- 2 Die Messung kann durch andere Umstände bzw. Erkrankungen erheblich beeinflusst werden (z. B. gesteigerter Erythrozytenumsatz bei chronischen Blutverlusten/Sickerblutungen; Hämoglobinopathien, Urämie, Hämolyse, Transfusionen).
- 3 Die Messung des glykierten Hämoglobins ist nicht ausreichend standardisiert, d. h. die Schwankungen von Labor zu Labor sind erheblich.

**Problemfall: spätmanifester Typ 1 Diabetes (LADA)**

Im mittleren und höheren Lebensalter ist die Differenzialdiagnose Typ 1 vs. Typ 2 Diabetes schwierig. Während bei

Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes die Erstmanifestation oft dramatisch und akut mit Polyurie, Polydypsie und massiv erhöhten Blutzuckerwerten erfolgen kann, sind diese Symptome beim spätmanifesten Autoimmundiabetes häufig nicht zu beobachten [3]. Da die Zerstörung der β-Zellen im fortgeschrittenen Lebensalter – wahrscheinlich infolge der Adaptation des Immunsystems an die Umwelt – wesentlich weniger aggressiv voranschreitet, gibt es einen mehrere Monate bis Jahre bestehenden Prä-Manifestationszeitraum, in dem die Sekretionsleistung des Pankreas noch

für den normalen Basisinsulinbedarf ausreicht. Da in dieser Phase weniger Insulin für den Aufbau von Fettzellen vorhanden ist, sind die Patienten häufig normal- bis untergewichtig. Eine tatsächliche Unterversorgung mit Insulin stellt sich in diesem Stadium nur bei akutem Mehrbedarf ein (z. B. während eines OGTT), danach normalisiert sich der Blutzucker wieder.

Mittels OGTT ist der LADA (Late Onset of Autoimmundiabetes in the Adult) somit nicht vom Typ 2 Diabetes zu unterscheiden. Bei vielen, in den älteren Lehrbüchern noch als Typ 2a bezeich-

Tabelle 1	
<b>Empfohlene Diagnostik beim Typ 2 Diabetes neben Blutzucker und HbA<sub>1c</sub>-Messung</b>	
<b>Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)</b>	
Indikationen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Routinemäßig beim Vorliegen von Risikofaktoren</li> <li>– Beim Nachweis gestörter Nüchternglukosewerte (Details s. Tabellen 2a und 2b)</li> </ul>
Durchführung:	Im Sitzen oder Liegen am Morgen nach 10- bis 16-stündiger Nahrungs- und Alkoholkarenz und nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung (≥ 150 h KH/Tag), Aufnahme von 75 g Glukose in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 min, Blutentnahmen nach 0 und 120 min zur Glukosebestimmung
Ergebnis:	Nüchternplasmawerte ≥ 126 mg/dl oder 2-h-Wert ≥ 200 mg/dl zeigen einen Diabetes mellitus an (Details s. Tabellen 2a und 2b)
<b>GAD-Antikörper</b>	
Indikationen:	Routinemäßig bei Erstmanifestation zum LADA-Ausschluss oder bei Verdacht auf LADA
Durchführung:	Blutabnahme, Serum, Messung mit Immunoassay
Ergebnis:	Normwerte je nach Testverfahren Werte über dem Referenzbereich weisen auf einen Autoimmundiabetes hin, der mit Insulin behandelt werden sollte
<b>Mögliche neue Marker (zurzeit in Evaluation)</b>	
<b>■ Intaktes Proinsulin</b>	
Indikation:	Zur Erfassung der β-Zelldysfunktion und Insulinresistenz, routinemäßig bei der Manifestation oder zur Überprüfung der Therapie
Durchführung:	Blutabnahme morgens nüchtern, EDTA-Vollblut (wie für HbA <sub>1c</sub> ), Messung mit Immunoassay
Ergebnis:	Werte über 10–11 pmol/l sprechen für eine Insulinresistenz, die einer Behandlung zugeführt werden sollte
<b>■ Adiponektin</b>	
Indikation:	Erfassung der Insulinresistenz und Therapiemonitoring
Durchführung:	Z. B. EDTA-Vollblut, Messung mit Immunoassay
Ergebnis:	Je niedriger die Werte, desto höher das KHK-Risiko (Werte < 7 µg/l waren in klinischen Studien mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert)

neten Patienten (untergewichtige Typ 2 Patienten mit häufig schlechtem Ansprechen auf orale Therapie) handelt es sich wohl um LADA-Patienten. Die zusätzliche Bestimmung der GAD-Autoantikörper ermöglicht hier (mit großer Wahrscheinlichkeit) die Zuordnung zum richtigen Diabetestyp [4].

Nach Angaben zahlreicher Autoren sind 10–20% der neu manifesten „Typ 2“ Diabetiker jenseits des 35. Lebensjahres in der Hausarztpraxis LADA-Patienten [5]. Hinweis gebend auf einen Typ 2 Diabetes (aber in keinem Fall beweisend!) sind zusätzliche klinische Faktoren wie z. B. „höheres“ Alter, Adipositas oder zunächst gutes Ansprechen auf  $\beta$ -zytotrope Antidiabetika.

Da es sich beim LADA um eine Form des Typ 1 Diabetes handelt, sollte aus pathophysiologischen Überlegungen heraus nicht erst eine orale Therapie mit  $\beta$ -zytotropen Substanzen, sondern

sofort eine Insulintherapie eingeleitet werden, um die Restsekretion der  $\beta$ -Zelle möglichst lange zu erhalten [6].

### Knifflige Therapieoptimierung

Seit der Auswertung der sog. Evidenzstudien DCCT und UKPDS ist die Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration das Hauptzielkriterium bei der Therapieerfolgskontrolle. Ob dieser Stellenwert angesichts der schwer wiegenden Design- und Auswertemängel, die bei diesen Studien aufgetreten sind, gerechtfertigt ist, soll hier nicht diskutiert werden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der HbA<sub>1c</sub>-Wert lediglich die Blutzuckermittellage widerspiegelt.

Die Daten, die es dank neuer Geräte zur kontinuierlichen Blutzuckermessung über den täglichen Blutzucker-Verlauf gibt, weisen auf eine maßgebliche Bedeutung der Blutzuckerschwan-

kungen bei der Entstehung und Progression von Spätschäden hin. In der DCCT-Studie hatten Patienten mit gleichem HbA<sub>1c</sub>-Wert in den beiden Behandlungsgruppen nicht, wie zu erwarten, das gleiche Progressionsrisiko für die Retinopathie. Das Risiko bei konventioneller Insulintherapie war dreimal höher [7]. In vielen großen kardiologischen Studien war es nicht die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration, sondern der postprandiale 1-h-Blutzuckerwert, der mit der kardiovaskulären Mortalität korrelierte [8, 9].

Sicherlich kann zurzeit, insbesondere auch aus Kostengründen, nicht bei jedem Patienten eine kontinuierliche Blutzuckermessung durchgeführt werden. Die kritischen Zeitpunkte bei der Therapieoptimierung sind jedoch im Wesentlichen aus der Literatur zur kontinuierlichen Blutzuckermessung bekannt und deshalb leicht mithilfe

**Tabelle 2a**

### Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus

		Plasmaglukose venös [mg/dl]			Plasmaglukose venös [mmol/l]		
		Nüchtern	2-h-OGTT		Nüchtern	2-h-OGTT	
<b>NGT</b>	Normale Glukosetoleranz	< 100	< 140		< 5,6	< 7,8	
<b>IFG</b>	Abnorme Nüchtern-glukose	100–125	–		5,6–6,9	–	
<b>IGT</b>	Gestörte Glukosetoleranz	< 126	und	140–199	< 7,0	und	7,8–11,0
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	≥ 126	und/oder	≥ 200	≥ 7,0	und/oder	≥ 11,1

Die Einstufung als IGT (gestörte Glukosetoleranz) anhand der 2-h-OGTT-Kriterien (siehe Tabelle) ist nur korrekt, wenn der Nüchtern-glukosewert unterhalb des Grenzwertes für den Diabetes mellitus liegt.

**Tabelle 2b**

### Diagnostische Kriterien bei anderen Probenmaterialien

		Plasmaglukose kapillär mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose venös mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose kapillär mg/dl (mmol/l)	
		Nüchtern	2-h-OGTT	Nüchtern	2-h-OGTT	Nüchtern	2-h-OGTT
<b>NGT</b>	Normale Glukose-toleranz	< 100 (< 5,6)	< 160 (< 8,9)	< 90 (< 5,0)	< 120 (< 6,7)	< 90 (< 5,0)	< 140 (< 7,8)
<b>IFG</b>	Abnorme Nüchtern-glukose	100–125 (5,6–6,9)	–	90–109 (5,0–6,0)	–	90–109 (5,0–6,0)	–
<b>IGT</b>	Gestörte Glukose-toleranz	< 126 und 160–219 (< 7,0 und 8,9–12,2)		< 110 und 120–179 (< 6,1 und 6,7–10,0)		< 110 und 140–199 (< 6,1 und 7,8–11,0)	
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	≥ 126 und/oder ≥ 220 (≥ 7,0 und/oder ≥ 12,2)		≥ 110 und/oder ≥ 180 (≥ 6,1 und/oder ≥ 10,0)		≥ 110 und/oder ≥ 200 (≥ 6,1 und/oder ≥ 11,1)	

Tabellen 2a und 2b **Blutzuckergrenzwerte in unterschiedlichen Probenmaterialien gemäß evidenzbasierter Leitlinie der DDG [1], aktualisierte Fassung von 10/2004.**

der herkömmlichen Blutzuckermessung zu kontrollieren.

### Wann sollten Sie eine kontinuierliche Blutzuckermessung veranlassen?

Bekannte Schwachstellen sind die postprandialen Blutzuckerexkursionen sowie das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien (Abb. 1) [10]. Auch wenn Typ 1 und Typ 2 Diabetiker ein unterschiedliches Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, spielt in beiden Fällen die postprandiale Hyperglykämie eine wichtige Rolle [11]. Es wird daher empfohlen, bei jedem Typ 1 oder Typ 2 Diabetiker gelegentliche nächtliche und auch regelmäßige postprandiale Kontrollen der Blutzuckerwerte durchzuführen. Sollten dabei häufiger zu niedrige oder zu hohe Werte auffallen, obwohl der HbA<sub>1c</sub> „stimmt“, ist eine Indikation zur kontinuierlichen Blutzuckermessung und ggf. Therapieumstellung gegeben.

### Neue Labormarker: Was bringen sie für die Praxis?

In den letzten Jahren wurden neue Labormarker identifiziert, die zukünftig bei der Routinediagnostik des Typ 2 Diabetes Einsatz finden könnten.

### Intaktes Proinsulin

Viele übergewichtige Menschen entwickeln eine Insulinresistenz, sind jedoch in der Lage, den dadurch steigenden Insulinbedarf dauerhaft durch Mehrproduktion des Hormons in der Bauchspeicheldrüse zu kompensieren. Erst die zusätzliche Fehlfunktion der Insulin produzierenden Zellen lässt den Stoffwechsel in den klinisch manifesten Typ 2 Diabetes abgleiten.

In den letzten Jahren konnten viele neue Aspekte dieser  $\beta$ -Zelldysfunktion beschrieben werden [12]: Wenn die Resistenz ständig weiter ansteigt, kommt es zur Sekretion von Proinsulin, dem Insulin-Vorläufermolekül, weil die Bauchspeicheldrüse nicht mehr ausreichend Zeit hat, das Insulin abzuspalten. Da Proinsulin die Fibrinolyse hemmt, trägt es zur weiteren Erhöhung des durch die Resistenz ohnehin erhöhten Herzinfarkttrisikos bei.

Proinsulin besitzt nur ca. ein Zehntel des Blutzucker senkenden Effekts des Insulins, hat aber wahrscheinlich die gleiche adipogenetische Potenz. Dies kann – neben den bekannten Gefäßschädigenden Auswirkungen der Insulinresistenz – als eigenständiger Beitrag der  $\beta$ -Zellfehlfunktion zur erhöhten Herz-Kreislauf-Mortalität beim Typ 2 Diabetes aufgefasst werden [13, 14]. Neben dem direkten Nachweis einer schweren  $\beta$ -Zelldysfunktion zeigt intaktes Proinsulin im Plasma somit indirekt die Insulinresistenz an, was die Diagnostik stark vereinfacht. Dies gelingt allerdings erst durch neue hochspezifische Tests, die den aktuellen Sekretionszustand der  $\beta$ -Zelle erfassen [15, 16].

Nüchternwerte an intaktem Proinsulin über 10–11 pmol/l zeigen mit 100%iger Spezifität das Vorliegen einer Insulinresistenz an [17]. Intaktes Proinsulin könnte zukünftig ein richtungsweisender Marker für die Therapiefindung und -kontrolle werden. Ein möglicher Ansatz für die Interpretation der morgendlichen Nüchternwerte ist in Tabelle 1 angegeben. Zurzeit laufen mehrere große Studien mit bis zu 15 000 Patienten, um die Wertigkeit des neuen Markers zu evaluieren.

### Adiponektin

Das Hormon Adiponektin wird von den Fettgewebszellen gebildet. Es hat protektive Auswirkungen auf das Arteriosklerosierisiko. Es vermindert die Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen und verringert damit die Makrophagenpenetration in das Endothel [18]. Adiponektin ist bei Diabetikern supprimiert und steigt bei einer effektiven Resistenztherapie schnell an [19, 20].

Adiponektin könnte sich zukünftig als sehr guter und empfindlicher Therapieverlaufsmarker für die Herabsetzung der Insulinresistenz etablieren. Auch hier laufen entsprechende Studien, um die Wertigkeit zu evaluieren.

### Fazit

Diagnose und Therapie des jugendlichen Typ 1 Diabetes sind einfach. Bei der Verlaufsdagnostik während der Therapie sind die bekannten Schwä-

chen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zu berücksichtigen und Kontrollen der postprandialen Werte angezeigt.

Auch beim Typ 2 Diabetes lassen sich Problembereiche aufzeigen: Die OGTT-basierte Diagnostik und Therapie befasst sich vorwiegend mit der Normalisierung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als Parameter zur Vorbeugung vor Sekundärkomplikationen. Dennoch ergeben sich eine Reihe von Fallstricken, die sich mithilfe weiterer einfacher diagnostischer Verfahren vermeiden lassen (regelmäßige Blutzuckerkontrollen, ggf. kontinuierliche Glukosemessung, evtl. zusätzlicher Einsatz neuer Marker wie intaktes Proinsulin oder Adiponektin). Es wäre wünschenswert, wenn in die Diagnostikleitlinien das aktuell verfügbare Wissen über die zugrunde liegenden Ursachen des Typ 2 Diabetes (Insulinresistenz,  $\beta$ -Zell-Dysfunktion) und die Auswirkungen (große Blutzuckerschwankungen, endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress, mikro- und makrovaskuläre Gefäßschäden) einfließen würden.

### Literatur bei den Verfassern

#### Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. A. Pfützner, Institut für klin. Forschung und Entwicklung, Parcussstr. 8, D-55116 Mainz, E-Mail: andreasp@ikfe.de

### Summary

#### Pitfalls in the Diagnosis and Treatment Optimization of Type 2 Diabetes

The diagnosis of diabetes mellitus would appear a simple matter. However, potential pitfalls in clinical practice need to be avoided, and this requires knowledge and attention. An initially pathological oral glucose tolerance test should be repeated before establishing a final diagnosis, since such necessary preconditions as a 10 to 16 hours fast, or alcohol abstinence, are difficult to monitor in the clinical setting. Accurate glucose testing requires appropriate sample preparation and handling. Further pitfalls may be encountered during treatment: HbA<sub>1c</sub> assessment is associated with certain limitations and does not permit the estimation of glucose variations. To establish a differential diagnoses between type 1 (LADA) and type 2 diabetes in older patients GAD must be measured. New biochemical markers such as adiponectin and intact proinsulin may facilitate treatment decisions and monitoring in patients with type 2 diabetes.