

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Autoren: W. Kerner, J. Brückel, B. O. Böhm

Herausgeber: W. A. Scherbaum, W. Kiess

Aktualisierung der 1. Auflage vom Juli 2001: Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Boehm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001

Die vorliegende aktualisierte Leitlinie ist bis 2006 gültig.

Inhaltsverzeichnis

1. Definition
2. Klassifikation
 - 2.1. Diabetes mellitus Typ 1
 - 2.1.1. Immunologisch vermittelte Form (Typ 1 A)
 - 2.1.2. Idiopathische Form (Typ 1 B)
 - 2.2. Diabetes mellitus Typ 2
 - 2.3. Andere spezifische Typen
 - 2.4. Gestationsdiabetes
 - 2.5. Gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchternblutglukose
3. Diagnostik des Diabetes mellitus
 - 3.1. Diagnose des Gestationsdiabetes
4. Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden
5. Literaturverzeichnis
6. Suchstrategie

1. Definition

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem, und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien.

2. Klassifikation

Bereits 1965 wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus gegeben [WHO, 1965, EK IV]. Die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) revidierte 1997 die Kriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus und gab neue Empfehlungen zu seiner

Klassifikation heraus. Diese wurden von der WHO [Alberti et al, 1998b, EK IV] und von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) 2000 im Konsensus bestätigt und in dieser Leitlinie übernommen. In der neuen Klassifikation der ADA von 1997 [ADA, 1997, EK IV], bestätigt 1999 [ADA, 1999, EK IV], wird ausdrücklich auf die Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet, da diese nur die primär verschiedenen Strategien in der Behandlung des Diabetes widerspiegeln und nicht die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen [Kuzuya et al 1997, EK IV]. In Tabelle 1 ist diese neue nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus zusammengefasst [ADA, 1997, EK IV; Alberti et al, 1998b, EK IV].

2.1. Diabetes mellitus Typ 1

Der Typ 1 Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Das Spektrum der Manifestation des Insulinmangels reicht von der gestörten Glukosetoleranz über mäßig erhöhte Nüchternblutglukosewerte bis hin zur abrupt einsetzenden absoluten Insulinbedürftigkeit mit ketoazidotischer Stoffwechselentgleisung und möglichem Bewusstseinsverlust.

Abbildung 1 stellt den zeitlichen Verlauf der Hyperglykämie manifestion bei den Typen des Diabetes mellitus dar.

Der Typ 1 Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt, mit plötzlich einsetzenden Beschwerden und Symptomen. 15 bis 25 Prozent der schweren, bis zu Bewusstseinsverlust gehenden keto-

azidotischen Stoffwechselentgleisungen stehen als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit [Johnson et al., 1980, EK III]. Jedoch kann sich der Insulinmangel zunächst auch nur als gestörte Glukosetoleranz zeigen. In solchen Fällen führt eine akute Stoffwechselbelastung, z.B. durch Infekte oder Operationen, zur Entgleisung in eine häufig schwere Ketoazidose. In anderen Fällen wiederum, vor allem bei Patienten bei welchen sich der Typ 1 Diabetes erst im Erwachsenenalter manifestiert (latent autoimmune diabetes in adults, LADA, s. u.), bleibt über Jahre eine Restfunktion der B-Zellen erhalten, die eine ketoazidotische Stoffwechselentgleisung verhindert [Martin und Kolb, 1998, EK IV].

2.1.1. Immunologisch vermittelte Form (Typ 1A)

Der Typ 1A Diabetes ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die mit folgenden serologischen Markern nachgewiesen werden kann:

- Inselzellantikörper (ICA),
- Insulinoantikörper (IAA),
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A)

Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle [Cordell et al., 1995, EK IV]. Etwa zehn Prozent der an Typ 1A Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90 Prozent weisen eine charakteristische HLA-Assoziation auf [Cantor et al., 1995, EK IIb; Huang et al., 1996, EK IIb].

In der Klassifikation der ADA wird der so genannte latent insulinpflichtige Diabetes mellitus mit Manifestation im Erwachsenenalter (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) nicht gesondert aufgeführt, sondern dem immunogenen Typ 1A Diabetes zugeordnet [ADA, 1997, EK IV].

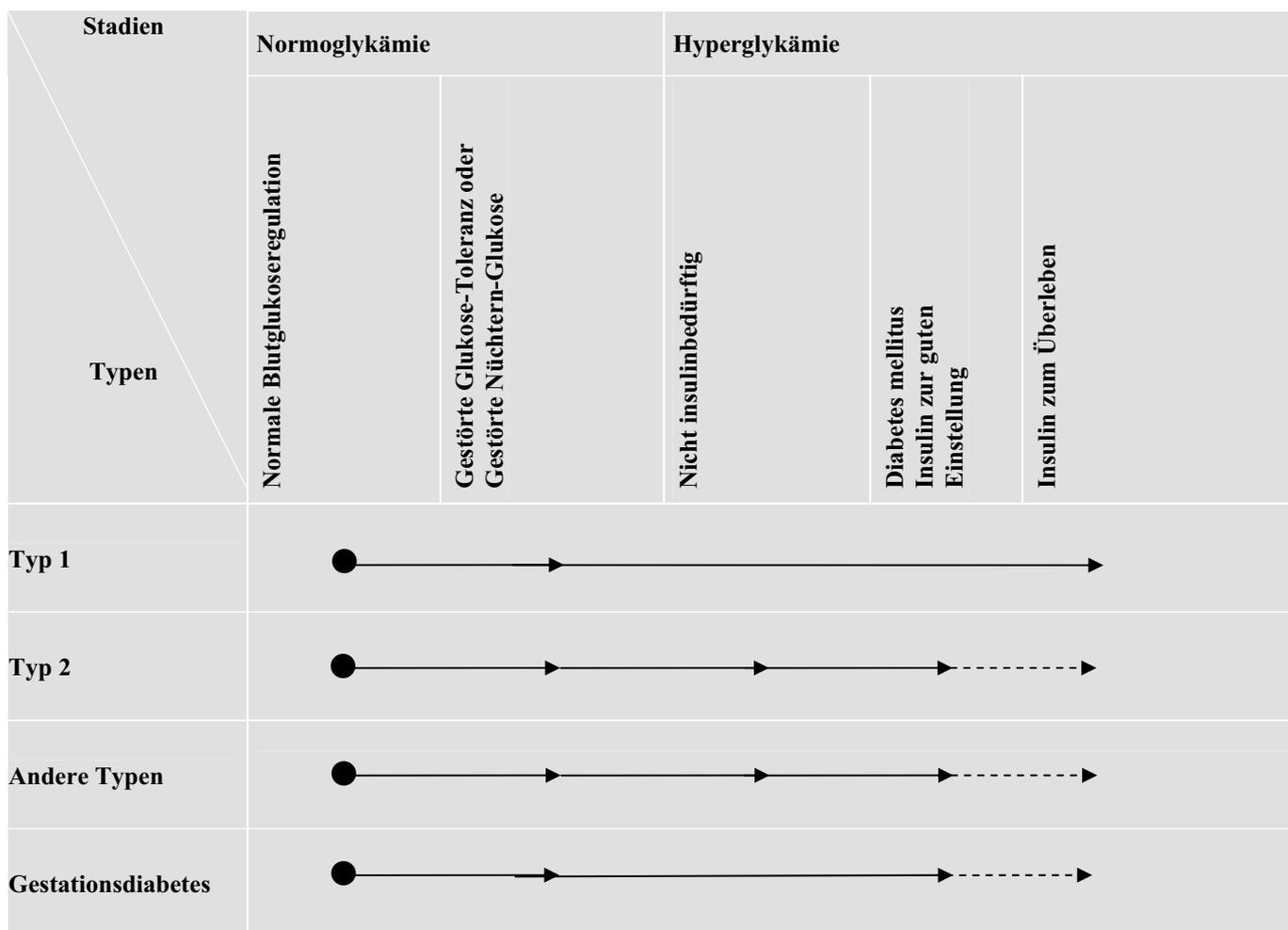
Tabelle 1

Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus [nach ADA, 1997, EK IV; Alberti et al, 1998b, EK IV]

I. Typ 1 Diabetes	
(B-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)	
A. Immunologisch vermittelt	B. Idiopathisch
II. Typ 2 Diabetes	
(kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)	
III. Andere spezifische Diabetes-Typen	
A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosom 12, HNF-1α (frühere Bezeichnung MODY 3) ● Chromosom 7, Glucokinase (GCK) (frühere Bezeichnung MODY 2) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosom 20, HNF-4α (frühere Bezeichnung MODY 1) ● Mitochondriale DNA
B. Genetische Defekte der Insulinwirkung, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Typ A Insulinresistenz ● Leprechaunismus 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rabson-Mendenhall-Syndrom ● Lipatrophischer Diabetes
C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Pankreatitis ● Trauma, Pankreatektomie ● Neoplasie ● Zystische Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hämochromatose ● Fibrosierend verkalkende Pankreopathie (Fibrocalculous pancreopathy-FCPD)
D. Endokrinopathien, z. B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Akromegalie ● Cushing-Syndrom ● Glukagonom ● Phäochromozytom 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hyperthyreose ● Somatostatinom ● Aldosteronom
E. Medikamenten- oder chemikalieninduziert, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Neuroleptika (insbes. Clozapin, Olanzapin) ● Pentamidin ● Nikotinsäure ● Glukokortikoide ● Schilddrüsenhormone 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diazoxid ● β-adrenerge Agonisten ● Thiazide ● Phenytoin ● Alpha-Interferon
F. Infektionen, z. B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Kongenitale Rötelninfektion 	<ul style="list-style-type: none"> ● Zytomegalievirus
G. Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● „Stiff-Person“-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antiinsulinrezeptorantikörper
H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome, z.B.	
<ul style="list-style-type: none"> ● Down-Syndrom ● Klinefelter-Syndrom ● Turner-Syndrom ● Wolfram-Syndrom ● Friedreich Ataxie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom ● Chorea Huntington ● Dystrophia myotonica ● Porphyrie ● Prader-Willi-Syndrom
IV. Gestationsdiabetes	

Abbildung 1

Diabetes-Typen mit Spektrum und Verlauf der Hyperglykämiemanifestation [modifiziert nach ADA, 1997, EK IV, und Kerner, 1998, EK IV]



2.1.2. Idiopathische Form (Typ 1B)

Neben dem immunologisch vermittelten Typ 1 Diabetes (Typ 1A) findet sich ein zweiter Subtyp, dem keine ätiopathogenetische Kausalität zuzuordnen ist. Bei diesem Subtyp finden sich auch keine Marker eines Autoimmunprozesses. Diese nicht immunogene, jedoch mit hoher Penetranz vererbte Form wird idiopathischer Typ 1 Diabetes (Typ 1B) genannt. Bei einigen dieser Patienten besteht ein permanenter Insulinmangel mit Neigung zur Ketoazidose [Imagawa et al., 2000, EK III]. Der idiopathische Typ 1B Diabetes kommt in Deutschland selten vor.

2.2. Typ 2 Diabetes mellitus

Der Typ 2 Diabetes ist eine Erkrankung, die selten zu schweren Stoffwechsellentgleisungen, aber häufig zu schwerer Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie führen kann. Er stellt die häufigste Form des Diabetes mellitus in Deutschland dar.

Es besteht eine phänotypische Variabilität mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Störungen der Insulinwirkung und der Insulinsekretion bei den meist übergewichtigen Patienten. Für den Typ 2 Diabetes besteht eine genetische Determinierung. Die zugrunde liegenden genetischen Faktoren sind im Detail noch unbekannt. In Untersuchungen an eineiigen Zwillingen wurde beobachtet, dass zu ca. 90 Prozent beide Geschwister an einem Typ 2 Diabetes erkrankten [Barnett et al., 1981, EK IV; Newman et al., 1987, EK IIa]. Die genetische Penetranz ist also sehr hoch. Der Pathomechanismus für die Entstehung des Typ 2 Diabetes beruht auf

1. einer gestörten Insulinsekretion [Cederholm et al., 1985, EK IIa; Eriksson et al., 1989, EK IIa; Lindstrom et al., 1992, EK Ib; Martin et al., 1992, EK III; Polonsky et al., 1996, EK III]
- und/oder
2. einer Insulinresistenz [Banerji et al., 1989, EK III, Lillioja et al., 1993, EK III; Martin et al., 1992, EK III; Rett et

al., 1994, EK IV; Zhang et al., 1996, EK III;].

Beim Typ 2 Diabetes besteht keine autoimmune Zerstörung der B-Zellen. Die Patienten mit Typ 2 Diabetes benötigen oft - zumindest bei Manifestation der Erkrankung - keine Insulintherapie, sondern können mit Diät, Bewegungsaktivierung und oralen Antidiabetika gut behandelt werden.

Neben der genetischen Disposition spielen als Realisationsfaktoren Übergewicht, falsche Ernährung sowie mangelnde körperliche Aktivität und höheres Lebensalter eine ausschlaggebende Rolle. Die Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes [Carey et al., 1997, EK IIb; De Fronzo et al, 1991, EK IV; Kissebah et al., 1982, EK IV; Morris et al., 1989, EK IIb; Reaven, 1993, EK IV; Standl, 1995, EK IV].

Ein Typ 2 Diabetes kann in seltenen Fällen auch bei Jugendlichen auftreten [Kapellen et al. 2004, EK 4; Alberti et al. 2004, EK IV]. International wurde

in den letzten Jahren eine Zunahme dieser Fälle beschrieben.

Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten von Glukoseintoleranz oder Typ 2 Diabetes mit einer abdominalen Adipositas und/oder Dyslipoproteinämie und essentiellen arteriellen Hypertonie. Weitere Facetten des metabolischen Syndroms sind Hyperurikämie, evtl. mit Gicht, gestörte Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen. Auf unterschiedliche Definitionen des Begriffes metabolisches Syndrom wird verwiesen [Alberti et al. 1998b, EK IV; Expert Panel NCEP-ATP III; 2001, EK IV]

2.3. Andere spezifische Typen

Aufgrund der Seltenheit der weiteren Typen sei an dieser Stelle auf die jeweilige Fachliteratur verwiesen. Hier sei noch erwähnt, dass die früher als MODY 1 bis 3 bezeichneten Typen in der ADA-Klassifikation jeweils den Gendefekten zugeordnet worden sind. Da diese genetischen Untersuchungen in nur wenigen spezialisierten Laboren durchgeführt werden können,

ist die Empfehlung eines Nachweises von spezifischen Mutationen nicht realisierbar. Somit bleibt die Bezeichnung MODY in der Routine noch als vorläufige Diagnose erhalten. Weitere MODY-Typen sind inzwischen beschrieben worden.

2.4. Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes stellt ein genetisch heterogenes Krankheitsbild mit variierendem Schweregrad dar und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft. Nach Angaben der Deutschen Diabetes-Gesellschaft tritt er bei 1 bis 5 Prozent [DDG, 1992, EK IV] und nach Angaben der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft in etwa 4 Prozent aller Schwangerschaften auf [ADA, 2000, EK IV]. Weltweit besteht jedoch eine hohe Schwankungsbreite in Abhängigkeit von der untersuchten Population und den zugrunde gelegten Diagnosekriterien.

2.5. Gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchternglukose

Gegenüber der alten Klassifikation der WHO wurde der Begriff der gestörten Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) beibehalten. Er wird jedoch in der Klassifikation nicht mehr als eigenständige Diagnose geführt, sondern dient zur Beschreibung des Ausmaßes der Hyperglykämie bzw. des Stadiums der Erkrankung. Davon unberührt bleibt die Rolle der gestörten Glukosetoleranz als Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und für makrovaskuläre Erkrankungen. Der Begriff „abnorme Nüchternglukose“ (Impaired Fasting Glucose, IFG) ist 1997 neu hinzugekommen.

3. Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Manifestation des Typ 1 Diabetes geht in der Regel mit den klassischen Symptomen der Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust einher. Sie wird häufig von körperlicher Belastung, wie einem banalen Infekt, begleitet.

Tabelle 2: Differentialdiagnostische Kriterien für Typ 1 und Typ 2 Diabetes bei Diagnosestellung [modifiziert nach Tillil et al., 1998, EK IV]

	Typ 1 Diabetes	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 normalgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder nur 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 - 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	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf β-zytrotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion

Dahingegen ist die Erfassung des Typ 2 Diabetes häufig ein Zufallsbefund. Die Krankheit kann über Jahre hinweg asymptomatisch, häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms verlaufen [Harris, 1993, EK IIb; Lillioja et al., 1993, EK III; Martin et al., 1992, EK III; McCance et al., 1994, EK III;]. Nicht selten wird der Typ 2 Diabetes anhand von mikroangiopathischen (z.B. Neuropathie oder Retinopathie) oder makroangiopathischen Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult) diagnostiziert. Das Manifestationsalter weist für beide Diabetesformen Erkrankungsgipfel auf. Allerdings kann sich der Typ 1 Diabetes grundsätzlich

in jedem Alter manifestieren. Im Kindes- und Jugendalter tritt fast ausschließlich der Typ 1 Diabetes auf, während ab dem 40. Lebensjahr der Typ 2 Diabetes dominiert [Amos et al., 1997, EK IV]. Neuerdings gibt es allerdings zunehmend häufig Fälle von Typ 2 Diabetes bei adipösen Kindern und Jugendlichen [Scott et al., 1997, EK IIb].

Die wichtigsten klinischen Charakteristika sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Anamnestische Angaben zu familiärer Disposition, Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Körpermassenindex (entspricht dem Body Mass Index, BMI), Taillenumfang und Ketonurie

reichen meist aus, um den Diabetes des Patienten richtig zu klassifizieren [Service et al., 1997, EK III]. Die Untersuchung auf Immunmarker sollte nur bei nach klinischen Kriterien allein nicht ausreichend klassifizierbaren Patienten oder nur bei gesonderten Fragestellungen erfolgen [Härtegrad C].

Die im Folgenden abgegebenen **Empfehlungen zur Diagnose des Diabetes mellitus** beruhen auf den Vorschlägen der ADA, der WHO und der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) [ADA, 2000, EK IV; Alberti et al., 1998b, EK IV; EDPG, 1999, EK IV; Härtegrad A] und deren Überarbeitung [ADA, 2004, EK IV]

Empfehlungen zur Diagnose des Diabetes mellitus:

1. Bei klassischen Symptomen des Diabetes (Polyurie, Polydipsie, unerklärtem Gewichtsverlust), bei Glukosurie oder bei Gelegenheitshyperglykämie (zu irgendeiner Tageszeit, ohne Beziehung zu den Mahlzeiten): Kontrolle der venösen Gelegenheits-Plasmaglukose (siehe Übersichtskästen für Konversion in Äquivalente).

Wenn ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), dann ist ein Diabetes diagnostiziert.
Wenn ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), dann weitere Diagnostik nach Schritt 2.

2. Bei einer venösen Gelegenheits-Plasmaglukose 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 8 Stunden).

Wenn ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
Wiederholung, und bei Bestätigung ist ein Diabetes mellitus diagnostiziert.

Wenn 100 - 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l),
Indikation zum oralen Glukosetoleranztest (OGTT).

Wenn 90 - 99 mg/dl (5,0 – 5,5 mmol/l),
sollte die Kontrolle der Risikofaktoren, inklusive der Plasmaglukose, erwogen werden.

3. OGTT (Werte sind für venöse Plasmaglukose angegeben):

Wenn 2-h-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l),
dann ist ein Diabetes diagnostiziert.

Wenn 2-h-Wert < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l),
dann liegt eine „Gestörte Glukosetoleranz“ (Impaired Glucose Tolerance) vor.

Wenn der Nüchternwert ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und < 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
dann liegt eine „Abnorme Nüchternglukose“ (Impaired Fasting Glucose) vor.

Anmerkungen zur Diagnostik des Diabetes mellitus:

1. Die Absenkung des Nüchternwertes der Plasmaglukose gegenüber den alten Empfehlungen der WHO [WHO, 1985, EK IV] von 140 auf 126 mg/dl beruhten auf Ergebnissen der Epidemiologie der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Retinopathie bereits bei Nüchternwerten über 126 mg/dl und bei 2-h-Werten über 200

mg/dl stark zunimmt [DCCT, 1993, EK IIb; Engelgau et al., 1997, EK IIa; Kohner et al., 1998, EK Ib; McCance et al., 1997, EK IV; Pettitt et al., 1980, EK IV].

2. Der Begriff „Abnorme Nüchternglukose“ (Impaired Fasting Glucose, IFG) wurde von der ADA [ADA, 1997, EK IV] 1997 eingeführt. Die ursprüngliche Idee war, damit ein einfach messbares Äquivalent für die „Gestörte Glukosetoleranz“ zur Verfügung zu haben. Zahlreiche Untersuchungen aus den

letzten Jahren haben jedoch gezeigt, dass der prädiktive Wert von IGT und der von IFG für die Entstehung eines Diabetes und für atherosklerotische Erkrankungen nicht äquivalent sind [Alberti, 1998 a, EK IV; Beks et al., 1995, EK IIa; DECODE study group, 1998, EK III; Fuller et al., 1980, EK III]. Die IGT ist deutlicher mit kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert als die IFG (Hanefeld et al. 1999, DECODE study group 2001, 2003). Die

ADA (ADA 2004) hat 2004 den unteren Grenzwert für die IFG von 110 auf 100 mg/dl abgesenkt. Hierdurch soll der prädiktive Wert der IFG für die Entstehung eines Diabetes mellitus dem der IGT angeglichen werden (Expert Committee 2003).

3. Derzeit eignet sich das glykosylierte Hämoglobin (HbA1 oder HbA1c) nicht zur Diagnose des Diabetes. Die Gründe hierfür sind:

a) Die Messung des glykosylierten Hämoglobins ist nicht ausreichend standardisiert, d.h. die Schwankungen von Labor zu Labor sind zu groß.

b) Die Messung des glykosylierten Hämoglobins ist bedeutend teurer als die Messung von Glukose.

c) Aus internationaler Sicht ist die Messung des glykosylierten Hämoglobins nicht überall verfügbar. Bei der zu erwartenden Verbesserung und Vereinfachung der Analytik ist es aber durchaus denkbar, dass zukünftige

Diagnosekriterien auf der Messung des glykosylierten Hämoglobins beruhen werden.

d) Unzureichende Sensitivität des glykosylierten Hämoglobins für die Erfassung einer beginnenden Störung des Glukosestoffwechsels.

e) Die Messung des glykosylierten Hämoglobins kann durch andere Umstände bzw. Erkrankungen erheblich beeinflusst werden (z.B. Hämoglobinopathien, Urämie, Hämolyse, Transfusionen)

4. Die Diagnose eines Diabetes darf nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labor-methode gemessen wurden. Geräte zur Blutzuckerselbstmessung eignen sich hierfür unter keinen Umständen! Selbst bei Anwendung exakter Labormethoden ist zu bedenken, mit welcher Genauigkeit ein Glukosewert gemessen werden kann: Sogar mit dem „guten“ Variationskoeffizienten einer Methode

von 2 Prozent muss man davon ausgehen, dass bei einem „wahren“ Wert von 126 mg/dl der 95-Prozent-Vertrauensbereich von 121 bis 131 mg/dl reicht. Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten im Einzelfall Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen und / oder ein OGTT gemacht werden. Den Blutproben zur Glukosemessung sollte - sofern sie nicht enteiweißt werden - ein Zusatz zur Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten zugefügt werden [Thomas, 1998, EK IV, Härtegrad B]. Kapillarblut zeigt in entsprechenden Hämolysiergemischen stabile Werte für 48 Stunden [Wiener, 1995, EK IV]. Entsprechende Röhrchen für die Blutabnahme bzw. Hämolyselösungen sind im Handel erhältlich.

Tabelle 3a

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus

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

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

Tabelle 3b

Diagnostische Kriterien bei anderen Probenmaterialien

		Plasmaglukose kapillär mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose venös mg/dl (mmol/l)		Vollblutglukose kapillär mg/dl (mmol/l)	
		Nüchtern	2h-OGTT	Nüchtern	2h-OGTT	Nüchtern	2h-OGTT
NGT	Normale Glukose-Toleranz	< 100 (< 5,6)	< 160 (< 8,9)	< 90 (< 5,0)	< 120 (< 6,7)	< 90 (< 5,0)	< 140 (< 7,8)
IFG	Abnorme Nüchtern-Glukose	100-125 (5,6-6,9)	-	90-109 (5,0-6,0)	-	90-109 (5,0-6,0)	-
IGT	Gestörte Glukosetoleranz	< 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)	
DM	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)	

Tabelle 3c

Oraler Glukose-Toleranz-Test (nach den WHO-Kriterien [WHO, 1985, EK IV, Alberti et Zimmet, 1998b, EK IV, Härtegrad A]):

<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung am Morgen (nach 10 bis 16-stündiger Nahrungskarenz) nach einer mindestens 3-tägigen Ernährung mit mehr als 150 g Kohlenhydraten/Tag. Patient in sitzender oder liegender Position. Rauchen vor und während des Tests ist nicht erlaubt.
<ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt 0 trinkt der Patient 75 g Glukose (oder äquivalente Menge hydrolysiertes Stärke) in 250 bis 300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten. Kinder erhalten 1,75 g/kg Körpergewicht (bis maximal 75 g). Blutentnahmen zur Glukosebestimmung zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten (der 60-Minuten-Wert ist nicht obligatorisch). Sachgerechte Aufbewahrung der Blutproben bis zur Messung.
<p>Anmerkung: Es ist viel zu wenig bekannt, aber von großer praktischer Bedeutung, dass längeres Fasten oder eine Kohlenhydrat-Mangelernährung auch bei Gesunden zur pathologischen Glukosetoleranz führen kann [Björkman und Eriksson, 1985, EK IIB]. Eine Reihe von Medikamenten, wie z.B. Glukokortikoide, Epinephrin, Phenytoin, Diazoxid und Furosemid können die Glukosetoleranz verschlechtern.</p>

5. Unabhängig von der Ausgangskonzentration, aber abhängig von der Umgebungstemperatur nimmt die Glukosekonzentration im Venenblut im Zeitverlauf ab. Bei Raumtemperatur vermindert sich die Glukosekonzentration um 6 mg/dl (0,33 mmol/l) pro Stunde. Bei einer Temperatur von 4°C ist die Konzentration nur unwesentlich vermindert. Nach 24 Stunden allerdings beträgt die Konzentrations-

abnahme etwa 20 Prozent [Thomas, 1998, EK IV]. Blutproben, aus denen Serum zur Messung anderer klinisch-chemischer Parameter gewonnen wird, enthalten keinen Zusatz, der die Glykolyse in den Erythrozyten hemmt.

3.1. Diagnose des Gestationsdiabetes

Unter Gestationsdiabetes wird eine Störung der Glukosetoleranz verstanden, die während einer Schwangerschaft erstmals festgestellt wird. Die

mittlere Häufigkeit des Gestationsdiabetes liegt bei 4 Prozent der Schwangeren [DDG, 1992, EK IV; ADA, 2000, EK IV]. In einer Studie aus den USA wurde selbst bei einer Gruppe von Frauen mit niedrigem Risiko für Gestationsdiabetes eine Prävalenz von 2,8 Prozent gefunden [Moses et al., 1998, EK III].

Tabelle 4: Diagnose des Gestationsdiabetes [Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 1992, EK IV] (modifiziert nach Metzger und Coustan, 1998, EK IV (Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, Chicago 1997) und den Empfehlungen der AG Schwangerschaft und Diabetes der DDG 2001)

Screening-Test (24. bis 28. Schwangerschaftswoche):				
50 g Glukose oral (zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit). Verdacht auf Gestationsdiabetes besteht bei Glukosewerten nach einer Stunde von:				
Kapilläres Vollblut ≅ Venöses Plasma)		Venöses Vollblut		
mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	
≥ 140	≥ 7,8	≥ 125	≥ 6,9	
Bei Überschreiten oder Erreichen dieser Werte im Screening-Test muss ein diagnostischer 75 g OGTT angeschlossen werden. Bei einem Screening-Wert ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) sollte zuvor ein Nüchternblutglukosewert bestimmt werden. Erreicht oder überschreitet dieser den Nüchtern Grenzwert (s.u. Tabelle) kann auf den 75g OGTT verzichtet und direkt die Diagnose eines Gestationsdiabetes gestellt werden.				
Oraler Glukosetoleranztest (75g OGTT):				
Die Diagnose eines Gestationsdiabetes wird bei entsprechendem Verdacht durch einen vollständigen OGTT (75 g; nach den Kriterien der WHO, zusätzlich 60-Minuten-Wert) gestellt. Bei einem Nüchtern-Blutglukosewert von ≥ 110 mg/dl (≥ 6,0 mmol/l) im kapillären Vollblut oder ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) im venösen Plasma sollte <i>kein</i> Test mehr durchgeführt werden. Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn für mindestens <i>zwei</i> Werte gilt:				
	Kapilläres Vollblut		Venöses Vollblut	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Nüchtern	≥ 90	≥ 5,0	≥ 90	≥ 5,0
60 Minuten	≥ 180	≥ 10,0	≥ 165	≥ 9,2
120 Minuten	≥ 155	≥ 8,6	≥ 140	≥ 7,8
Grenzwert der Nüchternblutglukose für venöses Plasma 95 mg/dl (5,3 mmol/l); übrige Grenzwerte identisch mit denen für kapilläres Vollblut.				

Angesichts dieser Häufigkeit und angesichts der bei unbehandeltem Gestationsdiabetes vermehrt auftretenden Schwangerschaftskomplikationen und erhöhten kindlichen Morbidität und Mortalität ist bei jeder Schwangeren eine rechtzeitige Diagnose erforderlich.

Dazu hat die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft schwangerschaftsspezifische Grenzwerte erstellt [ADA, 1997, EK IV]. Die derzeit von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfohlenen Grenzwerte entsprechen diesen weitgehend. Die Diagnosekriterien der DDG sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt ein Screening bei Schwangeren im Alter von über 30 Jahren. Frauen unter 30 Jahren sollten nur getestet werden, wenn anamnestische oder klinische Risikofaktoren für Gestationsdiabetes vorhanden sind [ACOG, 1995, EK IV]. Der Second International Workshop der American Diabetes Association empfahl dagegen

ein generelles Screening [ADA, 1986, EK IV]. Als Zeitpunkt für die Durchführung des Screenings wird die 24. bis 28. SSW empfohlen. Bei einem Grenzwert der Plasmaglukosekonzentration von 140 mg/dl 1 Stunde nach Gabe von 50 g Glukose werden 90 Prozent der Gestationsdiabetikerinnen erfasst [Coustan, 1989, EK III].

Bei einem selektiven Einsatz des Suchtests basierend auf Risikofaktoren werden 30 bis 40 Prozent der Gestationsdiabetikerinnen nicht erfasst. Zur Erfassung aller Fälle von Gestationsdiabetes wird auf der Basis der Datenlage ein generelles Screening gefordert [Cousins et al., 1991, EK IV, Härtegrad A]. Die Effektivität eines solchen Vorgehens ist umstritten.

4. Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden

Es liegen keine kontrollierten Studien zum Erfolg von Screeningmaßnahmen vor [Engelgau et al., 1995, EK III, Harris et al., 2003, EK III, Hoerger et al., 2004, EK III]. Es ist aber möglich, dass angesichts der Tatsache, dass bei

Patienten mit Typ 2 Diabetes häufig bereits bei Diagnose der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Schäden vorliegen, ein früheres Einsetzen der Therapie die Folgen des Diabetes vermindern könnte. Die Empfehlungen der ADA zu Screeningmaßnahmen tragen diesem Anliegen Rechnung. Sie wurden 2000 von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft im Konsensusverfahren übernommen. Tabelle 5 enthält eine modifizierte Zusammenfassung der Kriterien für Screeningmaßnahmen beim Gesunden. Vor einem Screening sollte das Einverständnis der zu Untersuchenden eingeholt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird ein Antikörper-Screening zur Frühdiagnose des Typ 1 Diabetes außerhalb kontrollierter Studien nicht empfohlen, da gesicherte therapeutische Maßnahmen, mit denen der Ausbruch der Erkrankung verhindert werden kann, fehlen.

Tabelle 5

Diabetes-Screening beim Gesunden [modifiziert nach ADA, 2000, EK IV; Kerner, 1998, EK IV]

Nüchternblutglukosebestimmungen sollten in Betracht gezogen werden bei allen Personen, die 45 Jahre oder älter sind. Bei Normalbefunden sollte eine Wiederholung nach drei Jahren erfolgen.
Nüchternblutglukosebestimmungen sollten in Betracht gezogen werden bei jüngeren Personen oder in kürzeren Intervallen durchgeführt werden, wenn:
• ein Übergewicht vorliegt (BMI \geq 27 kg/m ²)
• ein/e erstgradig Verwandte/r einen Diabetes mellitus hat
• eine Frau ein Kind > 4000 g geboren hat oder bei ihr ein Gestationsdiabetes festgestellt wurde
• eine arterielle Hypertonie vorliegt (Blutdruck \geq 140/90 mmHg)
• eine Dyslipidämie mit HDL-Cholesterin \leq 35 mg/dl und/oder Triglyzeriden \geq 250 mg/dl vorliegt
• eine frühere Untersuchung eine gestörte Glukosetoleranz oder eine abnorme Nüchternblutglukose ergeben hat
• eine Albuminurie vorliegt
• makrovaskuläre Erkrankungen vorliegen

5. Literaturverzeichnis

- AG Diabetes und Schwangerschaft:** Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG 2001. Diabetologie Informationen 23 (5) (2001) 157-165
- Alberti KG:** Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? Diabetes Res Clin Pract 40 (Suppl) (1998a) S3-S8
- 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 15 (7) (1998b) 539-553

- Alberti G,** Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The IDF Consensus Workshop. Diabetes Care 27 (2004) 1798-1811
- American College of Obstetricians and Gynecologists:** ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200 - December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 48 (3) (1995) 331-339
- American Diabetes Association:** American Diabetes Association: clinical

practice recommendations 1997. Diabetes Care 20 (Suppl 1) (1997) S1-S70

- American Diabetes Association:** American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2004. Diabetes Care 27 (Suppl 1) (2004) S5-S10
- American Diabetes Association:** Clinical Practice Recommendations 1999, [http://www.diabetes.org/DiabetesCare/Supplement 1999](http://www.diabetes.org/DiabetesCare/Supplement1999)
- American Diabetes Association:** Clinical Practice Recommendations 2000. Diabetes Care 23 (2000)

10. **American Diabetes Association:** Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association, Inc. *Ann Intern Med* 105 (3) (1986) 461
11. **Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P:** The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14 (Suppl 5) (1997) 51-85
12. **Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung:** Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“, Gültigkeit bis 31.08.00. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, Köln (1999)
13. **Banerji MA, Lebovitz HE:** Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 38 (6) (1989) 784-792
14. **Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA:** Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20 (2) (1981) 87-93
15. **Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ:** Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 38 (1) (1995) 86-96
16. **Bjorkman O, Eriksson LS:** Influence of a 60-hour fast on insulin-mediated splanchnic and peripheral glucose metabolism in humans. *J Clin Invest* 76 (1) (1985) 87-92
17. **Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al:** Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282 (15) (1999) 1458-1465
18. **Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al:** Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *Clin Endocrinol Metab* 80 (12) (1995) 3739-3743
19. **Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Salomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al:** Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 145 (7) (1997) 614-619
20. **Cederholm J, Wibell L:** Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test: a study in subjects with normoglycaemia, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 45 (8) (1985) 741-751
21. **Cordell HJ, Todd JA:** Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 11 (12) (1995) 499-504
22. **Cousins L, Baxi L, Chez R, Coustan D, Gabbe S, Harris J, et al:** Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 165 (3) (1991) 493-496
23. **Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA:** Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 73 (4) (1989) 557-561
24. **DCCT Research Group:** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329 (14) (1993) 977-986
25. **DECODE Study Group,** on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26:688-696, 2003
26. **DECODE Study Group,** the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397-404, 2001
27. **DECODE study group:** Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317 (7155) (1998) 371-375
28. **DeFronzo R, Ferrannini E:** Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (3) (1991) 173-194
29. **Deutsche Diabetes-Gesellschaft:** Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Akt Endokr* 13 (1992) 177-178
30. **Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH:** Screening for NIDDM in nonpregnant adults. A review of principles, screening tests, and recommendations. *Diabetes Care* 18 (12) (1995) 1606-1618
31. **Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al:** Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 20 (5) (1997) 785-791
32. **Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al:** Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321 (6) (1989) 337-343, Evidenzklasse IIa
33. **European Diabetes Policy Group 1999:** A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 16 (9) (1999) 716-730
34. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167, 2003
35. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults:** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (2001) 2486-2497
36. **Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H:** Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1 (8183) (1980) 1373-1376
37. **Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siebert G, Koehler C:** Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 16:212-218, 1999
38. **Harris MI:** Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 16 (4) (1993) 642-652
39. **Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN:** Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 138 (2003) 215-229
40. **Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G:** Users' guides to the medical literature. VIII: How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 274 (7) (1995) 570-574
41. **Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M.** Screening for Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 140 (2004) 689-699
42. **Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, et al:** Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (7) (1996) 2559-2563
43. **Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y:** A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342 (5) (2000) 301-307
44. **Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP:** Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 55 (2) (1980) 83-88
45. **Kapellen TM, Galler A, Böttner A, Kiess W.** Epidemiologie, Behandlungsstrategie und Prävention von Typ 2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (2004) 1519-1523

46. **Kerner W:** Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. Deutsches Ärzteblatt 95 (49) (1998) 36-40, C-2216 - C-2220
47. **Kissebah A:** Upper body obesity: Abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. Boston (1982) 359-374
48. **Klazinga N:** Compliance with practice guidelines: clinical autonomy revisited. Health Policy 28 (1994) 51-66
49. **Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al:** United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophthalmol 116 (3) (1998) 297-303
50. **Kuzuya T, Matsuda A:** Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. Diabetes Care 20 (2) (1997) 219-220
51. **Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al:** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med 329 (27) (1993) 1988-1992
52. **Lindstrom T, Arnqvist HJ, Ludvigsson J, von Schenck HH:** C-peptide profiles in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus before and during insulin treatment. Acta Endocrinol (Copenh) 126 (6) (1992) 477-483
53. **Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR:** Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet 340 (8825) (1992) 925-929
54. **Martin S, Kolb H:** Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetes und Stoffwechsel 7 (1998) 17-24
55. **McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC:** Diagnosing diabetes mellitus - do we need new criteria? Diabetologia 40 (3) (1997) 247-255
56. **McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC:** Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. Diabetologia 37 (6) (1994) 617-623
57. **Metzger BE, Coustan DR:** Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care 21 (Suppl 2) (1998) B161-B167
58. **Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA:** Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in adult white women. Am J Epidemiol 130 (1) (1989) 112-121
59. **Moses RG, Moses J, Davis WS:** Gestational diabetes: Do lean young Caucasian women need to be tested? Diabetes Care 21 (11) (1998) 1803-1806
60. **Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD:** Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia 30 (10) (1987) 763-768
61. **Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH:** Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. Lancet 2 (8203) (1980) 1050-1052
62. **Polonsky KS, Sturis J, Bell GI:** Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. N Engl J Med 334 (12) (1996) 777-783
63. **Reaven G:** Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med 44 (1993) 121-131
64. **Retz K, Wicklmayr M, Standl E:** The metabolic syndrome. Pathophysiologic causes, diagnosis, therapy. Wien Klin Wochenschr 106 (24) (1994) 750-757
65. **Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C:** Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. Pediatrics 100 (1) (1997) 84-91
66. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network:** SIGN Guidelines. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines (1999) www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm
67. **Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck PJ, PC OB, Melton LJ, 3rd:** The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. Diabetes Care 20 (2) (1997) 198-201
68. **Standl E:** Hyperinsulinemia and atherosclerosis. Clin Invest Med 18 (4) (1995) 261-266
69. **Thomas L: Blutglucose. In: Thomas L (ed):** Labor und Diagnose. 5. überarb. u. erw. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main (1998) 134-141
70. **Tillil H, Nick O, Köbberling J:** Moderne Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus. Z ärztl Fortbild (ZaeFQ) 92 (1998) 456-465
71. **WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus:** Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 310 (1965) 1-44
72. **WHO Study Group:** Diabetes mellitus. Geneva (1985)
73. **Wiener K:** Whole blood glucose: what are we actually measuring? Ann Clin Biochem 32 (1) (1995) 1-8
74. **Zhang Y, Wat N, Stratton IM, Warren-Perry MG, Orho M, Groop L, et al:** UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and beta 3-adrenergic-receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. UK Prospective Diabetes Study. Diabetologia 39 (12) (1996) 1505-1511

6. Suchstrategie

Datenbank: Medline (OVID): 1998 – 01.2004

Datum: 02.2004

```
1 *Diabetes Mellitus/
2 *Glucose Intolerance/
3 *Insulin Resistance/
4 1 or 2 or 3
5 exp Diabetes Mellitus/cl, di
[Classification, Diagnosis]
6 exp Classification/
7 exp Mass Screening/
8 classification$.tw.
9 (definition$ or categor$).tw.
10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11 4 and 10
12 limit 11 to (human and yr=1998-2004)
```

Legende:

```
/ =
    Hinter einem indexierten
Terminus stehend, kennzeichnet
dieses
Zeichen das alle "Subheadings" des
Begriffs ausgewählt
wurden.
$ =
    zeigt eine
Erweiterung/Modifizierung des
Suchbegriffs an.
* =
    Steht das (*) vor dem MeSH-
Term, kennzeichnet
es eine fokussierte "MeSH-Term-
Suche".
expl =
    exploded: Vor einem
indexierten Terminus stehend,
kennzeichnet es eine
erweiterte MeSH-Term-Suche.
pt =
    Publication type: Entspricht
der Suche nach dem
Studiendesign.
tw =
    Textword: Der Begriff wird
sowohl im Titel als auch im
```

Abstract der Studie gesucht.
and/ or =
Kennzeichnet eine
einschließende oder ausschließende

Verknüpfung mit sogn.
"Booleanschen Operatoren".
adj =

adjacent: Kennzeichnet die
Suche nach zwei in einem Satz
vorkommenden Begriffen.

MeSH-Term =
Thesaurus der National
Library of Medicine (MeSH,

Schlagwortverzeichnis).