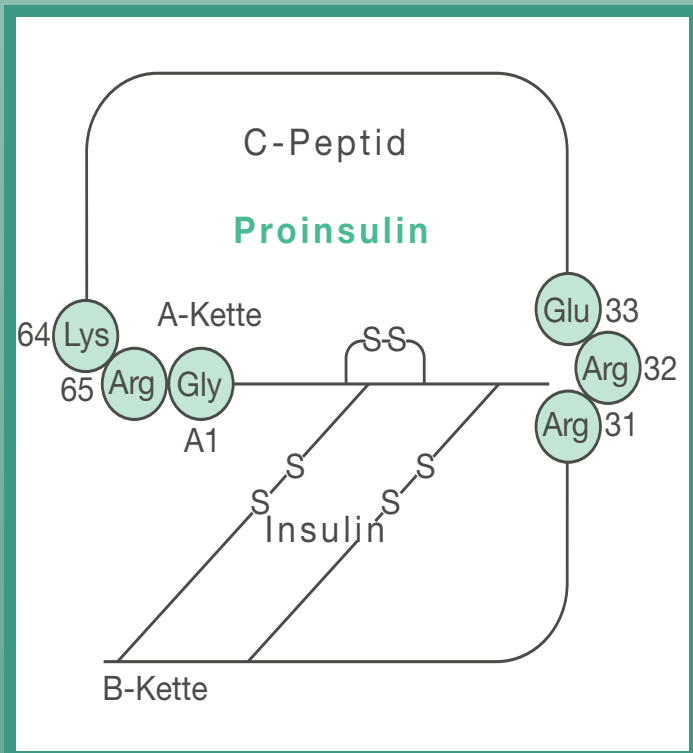


VACUETTE®

news · news · news · news · news



Proinsulin: Vorläufer von Insulin und C-Peptid

INHALT

Richtlinien und Empfehlungen für die Laboranalyse zur Diagnose und Behandlung des Diabetes mellitus

Seite 2 – 8

Prof. Dr. Dr. Heinz Fiedler

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser,
Diabetes – Volkskrankheit Nummer 1 und Stiefkind der Gesundheitspolitik

Schwerwiegend können die Folgeerkrankungen eines unerkannten Diabetes sein. 44.000 Schlaganfälle, 27.000 Herzinfarkte, über 8.000 neue Dialysepatienten, 6.000 neue Erblindungen und über 20.000 Amputationen sind die Realität der traurigen Fälle pro Jahr, die wir zu verzeichnen haben. Dabei ist der Diabetes Typ 2 etwa 10 mal häufiger als der Diabetes Typ 1.



Mit der vorliegenden Ausgabe der Vacuette News will ich Ihnen nicht den Appetit auf den Weihnachtsbraten verderben, möchte jedoch darauf hinweisen, dass die Häufigkeit des unentdeckten Diabetes in der Bevölkerungsgruppe über 55 Jahren bei 8,2 % liegt, etwa so hoch wie die Zahl der erkannten Diabetiker. Die Inzidenz des Diabetes in Deutschland gehört damit zu den häufigsten im europäischen Vergleich.

Ich freue mich, dass wir in Professor Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Heinz Fiedler einen hervorragenden Experten gefunden haben, der zur Diagnostik und Behandlung des Diabetes Stellung nimmt und die neuesten Daten präsentiert. Damit schlagen wir ein neues Kapitel der Vacuette News auf, die sich bisher hauptsächlich mit rechtlichen Fragestellungen beschäftigt hat, was auch in Zukunft immer wieder der Fall sein wird. Ich folge mit der heutigen Ausgabe dieser Zeitschrift einem Themenwunsch der Leser.

Daß das Bewusstsein für die enorme Bedeutung der Volkskrankheit Diabetes langsam wächst, lässt sich auch an den derzeit anlaufenden Disease-Management-Programmen für Diabetiker erkennen. Diese würden aber den in sie gesetzten Erwartungen nicht in allen Punkten gerecht, so warnt die Deutsche Diabetes-Gesellschaft auf ihrer Internetseite. Insbesondere das Risiko einer diabetischen Nierenschädigung werde grob unterschätzt, wesentliche therapeutische Ansätze blieben unberücksichtigt. Der Konkrete therapeutische Ansatz blieben unberücksichtigt. Der Screening sei aufgekündigt worden. Ebenso seien die Blutdruckziele zu hoch angesetzt und neue medikamentöse Interventionen würden nicht adäquat berücksichtigt.

Die Anstrengungen zur frühen Diagnostik des Diabetes in Deutschland müssen intensiviert werden, damit eine verbesserte Prävention der Folgeschäden des Diabetes möglich wird. Dies ist das Ergebnis einer Bevölkerungsstudie in der Region Augsburg aus dem Jahr 2000, eine Forderung, der ich mich nur anschließen kann. Zusätzlich zu den nicht häufig genug angewandten diagnostischen Möglichkeiten der Labormedizin, die zu Unrecht oft als zu teuer bezeichnet wird, gehört eine intensivierete Gesundheitszu-beratung der Bevölkerung, da Faktoren wie Bewegungsmangel und Übergewicht, an dem etwa 20 % der deutschen Bevölkerung leiden, zur hohen Prävalenz des Diabetes beitragen. Labormedizinische Diagnostik und labormedizinische Überwachung diagnostizierter Diabetiker tragen somit direkt zur Prävention bei und führen durch Reduktion der Zahl der Erkrankungen und der Spätfolgen gesamtvolkswirtschaftlich zu einer Reduktion der Kosten dieser Erkrankung.

Nun hoffe ich, dass Sie beim Lesen viel Spaß haben, danke Ihnen dafür, dass Sie dieser Zeitschrift treu geblieben sind und wünsche Ihnen für das bevorstehende Weihnachtsfest alles Gute und vor allem beste Gesundheit.

Mit freundlichen Grüßen
York Schmitt
Priv. Doz. Dr. med. York Schmitt

Richtlinien und Empfehlungen für die Laboranalyse zur Diagnose und Behandlung des Diabetes mellitus

Die National Academy of Clinical Biochemistry der USA entwickelte 2002 Evidenz-basierte Laboratory Medicine Practice Guidelines. Die vorliegenden Empfehlungen für den Diabetes mellitus [1,8] wurden mit der American Diabetes Association (ADA) abgestimmt und ergänzen die jährlich publizierte Empfehlungen der ADA (Clinical Practice Recommendations in der Zeitschrift Diabetes Care). Die Qualität der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz ist unterschiedlich und erreicht in nicht wenigen Fällen nur das niedrige Niveau eines Expertenkonsenses bzw. einer klinischen Erfahrung. Die Empfehlungen stützen sich auf die 1997 von der ADA und 1998 von der WHO vorgelegte neue Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Sie werden ergänzt durch die Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [6].

Epidemiologische Situation

Der Diabetes Atlas 2000 der Internationalen Diabetes Federation (IDF) dokumentiert einen Anstieg des Diabetes bei Erwachsenen auf etwa 150 Millionen mit einer zu erwartenden Verdopplung in 25 Jahren, wobei 85 bis 95% dem Typ 2 zuzuordnen sind. Man schätzt, dass weitere 50% der Diabetiker in den USA bisher nicht diagnostiziert wurden. Nach dem Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) Survey 2000 (W. Rathmann) liegt die Häufigkeit des unentdeckten Diabetes sogar bei 8,2% der 55- bis 74-Jährigen und entspricht damit der Prävalenz der diagnostizierten Diabetiker, weitere 16% haben eine gestörte Glukosetoleranz. Unentdeckte Diabetiker haben ebenso häufig Hypertonien und Hyperlipoproteinämien wie registrierte Diabetiker und 25% haben bereits Folgeschäden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose!

Die globale Pandemie des Diabetes mellitus erfordert

- Änderung der Lebensweise („Iss weniger, geh mehr“) zur Beseitigung des metabolischen Syndroms
- Früher diagnostizieren (Screening aller Risikopersonen)
- Früher behandeln

Glukose

Für Diagnostik und Screening von Patienten und Hochrisikopersonen wird die Durchführung von Glukosebestimmungen in akkreditierten qualitätsgesicherten Laboratorien gefordert, während für die Stoffwechselüberwachung auch Mes-

sungen außerhalb des Labors (z.B. mit Glukometern) ausreichend sind. Die amerikanischen Empfehlungen bevorzugen Glukosebestimmungen im morgendlichen Nüchternplasma (fasting plasma glucose, FPG) bei einer Nüchternzeit und Rauchverbot von wenigstens 8 Stunden (Tab. 1). Am Nachmittag werden niedrigere Nüchternwerte und eine schlechtere Glukosetoleranz gefunden. Das Plasma muss innerhalb von 60 Minuten von den Glukoseverbrauchenden Zellen getrennt werden, ansonsten ist unbedingt die Zugabe von Glykolyseinhibito-

Tabelle 1:

Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus und gestörte Glukosetoleranz Nach Empfehlungen der American Diabetes Association 1997

	Nüchtern		2-Stunden-Wert bei 75 g – OGTT	
	Plasmaglukose	kapill. Blutglukose	Plasmaglukose	kapill. Blutglukose
	mmol/L (mg/dL)		mmol/L (mg/dL)	
Diabetes mellitus	> 7,0 (> 126)	> 6,1 (> 110)	> 11,1 (> 200)	> 11,1 (> 20)
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	< 7,0 (< 126)	< 6,1 (< 110)	7,8 – 11,1 (140 – 200)	7,8 – 11,1 (140 – 200)
Gestörte Nüchternglukose (IFG)	6,1 – 7,0 (110 – 126)	5,3 – 6,1 (95 – 110)		
Normalbefund	< 6,1 (< 110)	< 5,3 (< 95)		

ren notwendig. Die in Deutschland (Laborarztpraxen, Laborgemeinschaften) häufig praktizierte Bestimmung im Serum ist mit großen Fehlerquoten behaftet, da durch Transportverzögerungen und unkontrollierter Temperatur häufig die Vorgaben zur Serumgewinnung und -verarbeitung nicht eingehalten werden können. In den Leitlinien der DDG heißt es: „Serumproben zur Bestimmung klinisch-chemischer Parameter ohne Zusatz von Glykolysehemmstoffen dürfen zur Glukosebestimmung nicht verwendet werden“ [6]. Eine dänische Arbeitsgruppe [9], die sich mit der Optimierung der Präanalytik und Analytik der Glukosebestimmung befasst, fordert die Aufbewahrung der Blutproben vor der Trennung in Eiswasser. Das Verschicken von sterilen Plasmaproben ist bei Temperaturen von 4°C bis 22°C möglich (Abfall der Glukosekonzentration um weniger als 0,9 mg/dl pro 48 Stunden).

Die Differenzen der Glukosekonzentrationen in Plasma und Vollblut sowie in venösem bzw. kapillärem Blut (Tab. 1) werden häufig nicht beachtet und erschweren oder verfälschen die Diagnostik [2,3]. Die Transformation von Werten der kapillären Blutglukose in venöse Plasmaglukose scheint für die Ermittlung von Mittelwerten möglich zu sein, aber kann nicht genutzt werden für individuelle Werte und kann nicht empfohlen werden für die Diabetesdiagnose nach den Empfehlungen der ADA [3].

Die biologische intraindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient VK_I) für die Nüchternglukose von Nichtdiabetikern beträgt 6,4 – 6,9%, während die postprandiale (OGGT!) Variabilität etwa dreimal größer ist (Tab. 2). Nach den Richtlinien der

Tabelle 2:

Intraindividuelle (VK_I) und interindividuelle (VK_G) Variabilität sowie Forderungen für die Unpräzision nach RiLi-BÄK

Analyt	VK_I (%)	VK_G (%)	Maximale Unpräzision (%) nach RiLi-BÄK
Glukose Nüchtern Postprandial Typ 1 Diabetiker	6,5 16 31 – 47	7,7	4,0
HbA_{1c} Typ 1 Diabetiker	4,2 – 5,6 5,1 – 9,8		6,0
Insulin Nüchtern postprandial	21,1 40	58,3	
C-Peptid nüchtern	9,3	13,3	
Cholesterin	6,0	15,2	3,0
Triglyzeride	21,0	37,2	4,0
Albumin Urin, Morgenurin	36	55	10

Bundesärztekammer, RiLi-BÄK, beträgt die maximal zulässige Unpräzision, VK_a , 4% und die maximal zulässige Abweichung des Einzelwertes 15% [7]. Das 95%-Konfidenzintervall für eine FPG von 126 mg/dl (7,0 mmol/l) als Entscheidungskriterium für die Diabetesdiagnose liegt bei diesen Vorgaben zwischen 103 – 149 mg/dl (5,7 – 8,3 mmol/l). Dies unterstreicht die Forderung der ADA, dass ein erhöhter Glukosewert für die Diabetesdiagnose nicht ausreicht. Außerdem sollen alle FPG-Werte von 104 – 125 mg/dl (5,8 – 6,9 mmol/l) wiederholt und Patienten mit FPG von 95 – 103 mg/dl (5,3 – 5,7 mmol/l) in kürzeren Abständen als 3 Jahre nachuntersucht werden. Jørgensen LGM et al. [5] haben nach sorgfältiger Standardisierung an 424 nichtdiabetischen Personen einen oberen Grenzwert der FPG von 115 mg/dl (6,4 mmol/l) festge-

stellt (also um 5,4 mg/dl; 0,3 mmol/l höher als die Festlegung der ADA). Der cut-off der FPG stieg mit dem Körpermassenindex (auch bei Jugendlichen) und mit dem Alter an und war bei Männern höher als bei Frauen (117,3 versus 110,6 mg/dl; 6,51 versus 6,14 mmol/l).

Screening

Bestimmungen der FPG sollten bei allen Personen, die älter als 45 Jahre sind, durchgeführt und bei Normalbefunden nach drei Jahren wiederholt werden. Davon unabhängige Indikationen zum Screening sind

- Familiäre Disposition
- Übergewicht, körperliche Inaktivität
- Arterielle Hypertonie
- Dyslipoproteinämie (HDL-Cholesterin ↓, Triglyzeride ↑)
- Nach Gestationsdiabetes, Geburtsgewicht > 4000 g

- Frühere Befunde einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) oder Nüchternglukose (IFG)
- Hyperalbuminurie, Retinopathie

Die Messung von akuten *Hyperglykämien* im Gefolge von Akute-Phase-Reaktionen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Die Einhaltung der Normoglykämie während der Glukose-Insulin-Kalium-Infusion bei einem akutem Herzinfarkt hat die Mortalität signifikant gesenkt. Ebenso wurde die Überlebensrate von multimorbiden Intensivtherapiepatienten durch Absenken der Blutglukose unter 120 mg/dl (6,7 mmol/l) deutlich erhöht.

Point-of-Care-Testing (POCT)

Die tragbaren *Glukometer* werden als POCT-Systeme zunehmend in Kliniken, Arztpraxen zum Monitoring (Tab. 3) und besonders zur *Selbstkontrolle* eingesetzt. Die *Selbstkontrolle* und *Selbstbehandlung* wird nach vorausgehender Schulung für alle Diabetiker empfohlen, die mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Bei Typ 1 Diabetikern wird eine Messung vor jeder Mahlzeit und vor dem Schlafengehen gefordert, in besonderen Situationen auch häufiger (Sport, Infektionen, Verdacht auf nächtliche Hypoglykämien). Die tatsächlich erreichte Nutzung der Selbstkontrolle bleibt allerdings bisher weit hinter den Forderungen von ADA und DDG zurück.

Trotz ständiger technischer Verbesserungen der Glukometer verbleiben eine Reihe von Einfluss- und Störfaktoren (Hämatokrit, Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoffgehalt, hohe Triglyzeridkonzentration,

Tabelle 3:

Ideale Therapieziele (Praxis-Leitlinien der DDG)

Messgröße	Zielwertbereich in mmol/l (mg/dl)
Blutglukose nüchtern/präprandial 1 – 2 h postprandial	4,4 – 6,7 (80 – 120) 7,2 – 8,9 (130 – 160)
HbA_{1c}	< 6,5 % ¹⁾
Gesamt-Cholesterin	< 4,8 (< 185)
LDL-Cholesterin	< 2,5 (< 100)
HDL-Cholesterin	> 1,2 (> 45)
Triglyzeride	< 1,7 (< 150)
Albuminurie	< 20 mg/l

¹⁾ bei einem oberen Referenzwert von 6,1%

Die Therapieziele müssen individuell angepasst werden (Lebenserwartung, Lebensalter, Komorbiditäten).

ungenügendes Training der Patienten). Die Impräzision ist weiterhin hoch, eine Standardisierung der mehr als 25 Gerätetypen fehlt [10]. Die International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) empfiehlt die Kalibration und Umrechnung der im Vollblut gemessenen Glukosekonzentrationen in Plasmawerte (nur teilweise von den Firmen realisiert). Es wird die Nutzung von Geräten gefordert, die die Glukose messen (nicht schätzen) und die Werte speichern, um die Auswertung bei der Arztkonsultation und auch den Vergleich mit Labormessungen zu ermöglichen. Die erlaubten Abweichungen der Glukometer zu parallel durchgeführten Laboranalysen wurden von der ADA von 15% auf nur 5% gesenkt. Allerdings wurde in einer Studie, die von einem *einzigsten* Experten durchgeführt wurde, diese Vorgabe nur bei der Hälfte der Analysen erreicht. Bei schnellen Änderungen der Glukosekonzentration (postprandial, Insulingabe) kommt es bei der Blutentnahme am

Arm oder Oberschenkel (sog. *alternate site testing*) zu größeren Differenzen zu der empfohlenen Abnahme an der Fingerbeere. Die RiLi-BÄK verpflichten Ärzte und medizinisches Personal zur internen Qualitätskontrolle der patientennahen Sofortdiagnostik. In Krankenhäusern muss zusätzlich direkt oder über das Zentrallabor an externen Ringversuchen teilgenommen werden [7]. Auch Patienten wird die Durchführung der Qualitätskontrolle empfohlen, aber sie unterliegen keiner Verpflichtung.

Orales Glukosetoleranztest (OGTT)

Die ADA empfiehlt den OGTT weder zur Diagnose noch zum Screening, da er nur zu etwa 60% reproduzierbar (Tab. 2) und in der ärztlichen Praxis zu aufwändig ist, während die WHO die Indikation bei Patienten mit IFG (110 – 125 mg/dl; 6,1 – 7,0 mmol/l) sieht.

Neuere Studien haben wahrscheinlich gemacht, dass das *kardiovaskuläre Risiko* bereits durch eine isolierte *postprandiale Hyperglykämie* im Stadium der IGT oder des Diabetes erhöht wird. Außerdem werden in epidemiologischen Studien durch den OGTT mehr Diabetiker entdeckt als durch alleinige Bestimmung der Nüchternplasmaglukose.

Die ADA modifizierte ihre Empfehlungen zur Diagnose des *Gestationsdiabetes*. Patientinnen mit niedrigem Risiko (< 25 Jahre, normalgewichtig, keine Risiken in Eigen- oder Familienanamnese) werden nicht mehr getestet. Die DDG empfiehlt in der 21. – 24. Schwangerschaftswoche (nach einem suspekten Vortest mit 50 g Glukose) einen OGTT mit Messungen nach 0, 60 und 120 Minuten (Tab. 4).

Tabelle 4:

Diagnose des Gestationsdiabetes (75 g OGTT)

Zeit	Plasmaglukose in mmol/l (mg/dl)
Nüchtern	> 5,3 (> 95)
60 Minuten	> 10,0 (> 180)
120 Minuten	> 8,6 (> 155)

Mindestens zwei Werte müssen pathologisch sein

Nichtinvasive Glukosemessungen

Die nichtinvasiven (minimal-invasiven) Verfahren können Selbstkontrollen und Laboranalysen noch nicht ersetzen. Bisher wurden der Gluco Watch Biographer und das Continuous Monitoring System von der Food and Drug Administration

freigegeben. Zukünftige Anwendungsgebiete sind die rechtzeitige Erkennung von nächtlichen Hypoglykämien und die quasikontinuierliche Registrierung des Blutglukoseverlaufs über eine begrenzte Zeit.

Ketonkörper

Die Ketonkörper (Azetessigäure, AcAc; β -Hydroxybuttersäure, β HBA und Azeton) sollen in Blut und/oder Urin zur Erkennung von ketoazidotischen Entgleisungen bzw. zur Abgrenzung anderer Ketonkörpererhöhungen gemessen werden. Testung auf Urinketonkörper wird für Patienten mit Typ 1 Diabetes, Schwangerschaft bei Typ 1 Diabetes und Gestationsdiabetes empfohlen. *Alle Diabetiker* sollen die Ketonkörper überprüfen bei Stress, Infektionen, starker Hyperglykämie, Erbrechen, Übelkeit und Bauchschmerzen.

Die *Nitroprussidmethode* erfasst nur AcAc und Azeton und wird von einigen Faktoren gestört (falsch-positiv: ACE-Inhibitoren, Eigenfärbung des Urins; falsch-negativ: stark saurer Urin, unverschlossen aufbewahrte Teststreifen). Bei Verwendung von Urinteststreifen für die Abschätzung der Ketonkörperkonzentrationen in verdünntem Blut wird die bei Ketoazidosen stark erhöhte β HBA nicht erfasst. Deshalb werden jetzt enzymatische Methoden mit β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase unter Nutzung von Spektrophotometern oder Teststreifen zur Diagnose und zum Monitoring der diabetischen Ketoazidose empfohlen. Der Nutzen dieser Ketonkörperquantifizierung bedarf noch der Evaluierung durch prospektive Studien.

HbA_{1c} glykiertes Hämoglobin (GHb)

Der Begriff GHb beinhaltet *alle* Hb-Moleküle, die Glukose chemisch als Ketoamin gebunden haben. Bei den chromatographischen Verfahren sind diese Verbindungen überwiegend in den drei schnellen Fraktionen (HbA₁) enthalten, von denen etwa 80% als das meistgenutzte HbA_{1c} vorhanden sind [2]. Die HbA_{1c}-Messungen werden zur Kontrolle der *mittleren Glykämie* (für den Zeitraum 6 – 8 Wochen vor Blutentnahme) und als *Risikomarker* für *diabetische Komplikationen* verwendet. Die zahlreichen GHb-Assays (mehr als 30) liefern unterschiedliche (bis zu 2% absolut) Werte, so dass die ADA nur solche Assays empfiehlt, die durch das National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) mit der Referenzmethode der großen Studien DCCT und UKPDS zertifiziert wurden. Gefordert wird die Teilnahme aller Laboratorien an Ringversuchen, die in den USA mit frischen Blutproben und mit NGSP-Sollwerten durchgeführt werden. Zur internen Qualitätskontrolle werden täglich zwei Kontrollmaterialien (Aliquote von bei – 70°C gefrorenem Vollblut) gefordert [8]. Der HbA_{1c}-Wert (Referenzbereich für Nichtdiabetiker 4 – 6%) soll ständig unter 6,5% liegen (Tab. 3), denn das Risiko kardiovaskulärer und mikroangiopathischer Erkrankungen sinkt mit fallenden HbA_{1c}-Werten und erreicht erst bei HbA_{1c} < 5% ein Minimum.

Die NGSP-Referenzmethode ist ein HPLC-Kationenaustauscher-Verfahren mit einer guten langzeitigen Imprecision (VK_a < 3%). Die RiLi-BÄK fordern VK_a < 6% und als maximal

zulässige Abweichung des Einzelwertes 24%! Außerdem wurde die obsoleete HbA_{1c}-Bestimmung in die Richtlinien aufgenommen.

Die *internationale Standardisierung* der HbA_{1c}-Bestimmung wurde 1995 von einer Arbeitsgruppe der IFCC begonnen [4]. Das Referenzmaterial ist eine Mischung aus hochgereinigten Hexapeptiden der N-terminalen β-Kette von nichtglykiertem Hb bzw. von hochgereinigtem HbA_{1c}. Es gibt (zum Glück!) eine lineare Beziehung zwischen den beiden Standardisierungssystemen von IFCC und NGSP. Allerdings sind die IFCC-Werte (Referenzbereich 2,85 – 3,80%) niedriger als die NGSP-Werte.

$$\% \text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP)} = \% \text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC)} \times 0,876 + 2,27$$

HbA_{1c}-Konzentrationen sind erniedrigt bei verkürzter Erythrozytenlebenszeit (hämolytische Anämie, nach akutem Blutverlust) und bei erhöhter Vitamin C- und Vitamin E-Zufuhr. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss, so dass die Blutentnahme (venös oder kapillär) zu jeder Tageszeit erfolgen kann. Grobe Fehlerquellen sind möglich bei *Hämoglobinvarianten*, wie HbS, HbC, Hb Graz und Hb Padova (häufig in einer multiethnischen Bevölkerung), und chemisch modifizierten Derivaten des Hämoglobins (durch Urämie, chronischen Alkoholismus, Salizylate und Drogen). Alle HbA_{1c}-Werte < 4% oder > 15% sollten überprüft werden (Hinweis auf Hämoglobinvarianten).

HbA_{1c} soll wenigstens jährlich zweimal bei allen Diabetespatienten mit guter und stabiler Glykämie und viermal bei schlechter Einstellung und Therapieänderungen be-

stimmt werden. Vierteljährliche HbA_{1c}-Messungen mit folgender *Auswertung* und *Therapieänderung* haben bei Typ 1 Diabetikern die Glykämie deutlich verbessert. HbA_{1c} wird derzeit von der ADA *nicht* für die *Diagnostik* oder das *Screening* des Diabetes empfohlen. Nach Abschluss der Standardisierung und weiteren Verbesserungen der Testqualität sollte jedoch diese Frage erneut untersucht werden. Prospektive Studien sind notwendig, um den Nutzen der Bestimmung der *glykierten Serumeiweiße* (Fruktosaminest) bzw. der *advanced glycation end products* (AGE) für das Monitoring und das Risiko von Spätkomplikationen zu ermitteln.

Genetische Marker

Routinemessungen von genetischen Markern (HLA-Typisierungen, Kandidatengene) können bisher nichts zur Diagnose und Behandlung des Diabetes beitragen. Ausnahmen sind seltene Diabetes-assoziierte Syndrome und die kleine Gruppe der familiären *maturity onset diabetes in the young* (MODY). Das Screening von Neugeborenen zur Ermittlung eines Risikos für Typ 1 Diabetes wird bisher nicht empfohlen, da keine Interventionsmöglichkeiten bekannt sind.

Autoimmun-Antikörper

Wegen fehlender Interventionsmöglichkeit wird die Bestimmung von Autoantikörpern auf klinische Studien begrenzt (mit Ausnahme von nichtdiabetischen Familienangehörigen, die einen Teil des Pankreas oder eine Niere einem diabetischen Verwandten zur Transplantation zur Verfügung stellen wollen).

Einige Kinderärzte verwenden die Autoantikörperbestimmung zur Entscheidung, ob bei einem adipösen Kind ein Typ 1A (sofortige Insulinbehandlung) oder ein Typ 2 Diabetes vorliegt.

Etwa 10 – 15% der erwachsenen Typ 2 Diabetiker haben Inselzellautoantikörper (besonders gegen Glutaminsäuredecarboxylase, GAD) und werden deshalb einem langsam progressiven Typ 1 Diabetes (*latent autoimmune diabetes of the adult*, LADA) zugeordnet. Es fehlen noch prospektive Studien, ob eine sofortige Insulinbehandlung die Prognose der LADA-Patienten verbessert (in einer unbestätigten Studie wurde die Erhaltung der C-Peptidsekretion beschrieben). Die Validität der Autoantikörper wird allerdings unterschiedlich eingeschätzt. Sie sollen nur in zertifizierten Laboratorien mit einem umfangreichen Qualitätssicherungsprogramm und häufiger Ringversuchsteilnahme untersucht werden.

Hyperalbuminurie, „Mikroalbuminurie“

Die jährliche Prüfung auf Mikroalbuminurie (20 – 200 mg/l) soll bei Typ 1 Diabetikern nach 5jähriger Diabetesdauer und bei Typ 2 Diabetikern (unter 75 Jahre) sofort nach Diagnosestellung (s. Epidemiologie) beginnen. Die *Streifentests* (am besten auf immunchemischer Basis) müssen mindestens noch 20 mg/l Albumin anzeigen und dabei eine Sensitivität von 95% haben. Zahlreiche Einflussfaktoren sind zu beachten: Körperliche Anstrengungen, Infektionen, Menses, Hypertonie, kardiale Insuffizienz und diabetische Dekompensation. Eine Mikroalbuminurie ist bestätigt, wenn

von drei Untersuchungen in 2- bis 4-wöchigem Abstand mindestens zwei positiv sind. Das Monitoring erfordert *quantitative Bestimmungen*. Der Urin wird entweder über 12 (nachts) oder 24 Stunden *gesammelt* oder es wird der erste *Morgenurin* eingesetzt. Der VK_1 ist hoch und beträgt bei Diabetikern im Morgenurin 61% für die Albuminkonzentration bzw. 39% für die Albumin/Kreatinin-Ratio (Tab.2). Für die Analytik wird ein VK_a von < 15% gefordert (nach RiLi-BÄK beträgt die maximal zulässige Unpräzision 10%).

Die Mikroalbuminurie erlaubt *prognostische Einschätzungen*: Ohne gezielte Behandlung entwickelt sich bei Typ 1 Diabetikern in 10 – 15 Jahren eine Makroproteinurie und etwa 80% der Patienten erleiden eine terminale Niereninsuffizienz. Bei Typ 2 Diabetikern erleben etwa 20% die terminale Niereninsuffizienz, haben aber, besonders bei gleichzeitig bestehender Hypertonie, ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die *Effektivität* der Therapie einer beginnenden diabetischen Nephropathie wird durch regelmäßige Bestimmungen von Urinalbumin (2 – 4mal jährlich) sowie von Serumkreatinin und/oder Kreatinin-Clearance überprüft. Die Charakterisierung der Nierenfunktion ist für die Therapieführung notwendig (höheres Hypoglykämierisiko, Metformin kontraindiziert, Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe bei Niereninsuffizienz).

Insulin, Proinsulin, C-Peptid

Insulin, Proinsulin und C-Peptid haben *keine Bedeutung* in der *klinischen Praxis*. In Einzelfällen wird die

Bestimmung von Insulin/C-Peptid für Entscheidungen zur Therapieeinleitung oder -änderung bei Typ 2 Diabetikern herangezogen, z.B. die Frage einer sofortigen Insulingabe bei einem LADA-Patienten. Vor einer Behandlung mit Insulinpumpen wird in den USA gefordert, dass der Patient einen C-Peptidwert unterhalb des unteren Grenzwertes (+ 10%) des jeweiligen Tests hat. Als Surrogatparameter der Insulinresistenz bzw. des KHK-Risikos wird die Insulinbestimmung in der Routine abgelehnt; eine Ausnahme ist das polyzystische Ovarsyndrom, das mit Metformin oder Glitazonen behandelt werden soll.

Bei Inselzelladenomen (Insulinom) ist die (relative) Proinsulinkonzentration wegen der überstürzten Produktion stark erhöht, so dass heute

Bestimmungen von **Insulinantikörpern** sind nur in sehr seltenen Fällen von offensichtlicher Insulinresistenz mit mehrfach erhöhtem Insulinbedarf notwendig.

Lipide

Alle erwachsenen Diabetiker, besonders vom Typ 2, sollen mindestens jährlich ein *Lipidprofil* in einem qualitätsgesicherten Labor erhalten, bei notwendigen Therapiemaßnahmen müssen die Abstände verkürzt werden. Die *Zielwerte* für *Diabetiker* wurden von ADA und vom National Cholesterol Education Program nach drei Risikoklassen differenziert (Tab. 5), die Werte der DDG sind in Tab. 2 festgelegt.

Tabelle 5:

Zielwerte der Lipoproteine nach Risikoklassen

	Hohes Risiko		Niedriges Risiko	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
LDL-Cholesterin	≥ 3,35	≥ 130	≤ 2,60	≤ 100
HDL-Cholesterin				
Frauen	≤ 1,15	≤ 45	> 1,40	> 55
Männer	≤ 0,90	≤ 35	> 1,15	> 45
Triglyzeride	≥ 4,5	≥ 400	≤ 2,30	≤ 200

die Diagnostik mit Insulin und Proinsulin etwa 90% der Fälle ohne Anwendung des Hungertests aufklären kann.

Der Nachweis einer artifiziellen Hypoglykämie erfolgt mit Insulin- und C-Peptid-Bestimmungen:

- Bei Insulingabe: Insulin ↑↑, C-Peptid ↓
- Bei Sulfonylharnstoffgabe: Insulin ↑(↑), C-Peptid ↑↑

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Einführung der neuen Risikofaktoren (*CRP, Fibrinogen, Plasminogenaktivator-Inhibitor-1, Homocystein* u.a.) des Diabetes mellitus in die Laborroutine wird noch nicht empfohlen. Die Risikostratifi-

zierung mittels CRP-Messungen erscheint überflüssig, weil alle Diabetiker einer Hochrisikokategorie für kardiovaskuläre Erkrankungen zugeordnet werden [8].

Anschrift des Autors:
Prof. Dr. Dr. Heinz Fiedler
Hofleitengasse 33
D-98527 Suhl
Tel.: 0 36 81-30 35 46

Literaturverzeichnis

1. Fiedler H. Laboranalyse zu Diagnose und Behandlung des Diabetes mellitus. Richtlinien und Empfehlungen. MTA Dialog 3 (2002) 504 - 507; Diabet Stoffw 11 (2002) 287 - 290
2. Fiedler H. Basiswissen Labordiagnostik. Diabetes mellitus und Metabolisches Syndrom. Unter Redaktion von B. Zawta. Firmenschrift Roche Diagnostics GmbH, Mannheim 2003
3. Haeckel R, Brinck U, Dubravka C et al. Comparability of blood glucose concentrations measured in different sample systems for detecting glucose intolerance. Clin Chem 48 (2002) 936 - 939
4. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 40 (2002) 78 - 89
5. Jørgensen LGM, Stahl M, Brandslund I et al. Plasma glucose reference interval in a low-risk population. 2. Impact of the new WHO and ADA recommendations on the diagnosis of diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 61 (2001) 181 - 190
6. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Scherbaum WA, Landgraf R). Diabet Stoffw 11, Suppl 2 (2002) 1 - 39
7. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärztebl 98 (2001) A2747 - A2759; Meißner D. Vacuette 3 (2002) 2 - 8
8. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E., Maclaren N.K., McDonald J.M., Parrott M.: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 48 (2002) 436 - 472
9. Stahl M, Jørgensen LGM, Hyltoft Petersen P et al. Optimization of preanalytic conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 61 (2001) 169 - 180
10. Kleesiek K. Unzureichende Qualität patientennaher Glucosebestimmungen. Dt Ärztebl 100 (2003) A2454 - A2455



Impressum

Herausgeber: Priv. Doz. Dr. med. York Schmitt
Institut für Labormedizin
Klinikum Darmstadt
Grafenstr. 9 · 64283 Darmstadt
Tel.: 06151-1076300
Fax: 06151-1076397
e-Mail: york.schmitt@medianet-world.de

Wiss. Beratung: Prof. Dr. rer. nat. Dieter Meißner
Sadisdorfer Weg 2
01189 Dresden
Tel.: 0351-4033159
Fax: 0351-4036559

Layout & Produktion: Hans Wolf & Heidrun Dürr GbR
Mannheimer Straße 193
68723 Oftersheim
Tel.: 06202-593303
Fax: 06202-593304

Sponsor: Greiner Bio-One GmbH
Krablerstr. 127
45326 Essen
Tel.: 0201-8618611
Fax: 0201-8618612

Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte übernimmt der Herausgeber keine Haftung. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Herausgebers und mit Quellenangabe gestattet.