

# Neue Kriterien zur Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus

B. Müller, A. U. Teuscher, P. Diem

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,  
Inselspital Bern

## Einleitung

Am 57. Kongress der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) 1997 sind von einem Expertengremium (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) neue Richtlinien zu Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus vorgestellt worden [1]. Diese neuen Richtlinien verstehen sich als Verbesserung der sogenannten *NDDG/WHO-Klassifikation* (National Diabetes Data Group 1979 [2], WHO Study Group on Diabetes Mellitus 1985 [3]) und basieren auf Vorschlägen, welche eine multinationale Arbeitsgruppe der ADA und der WHO ausgearbeitet hat. Der offizielle WHO-Report wurde auf Anfang 1998 in Aussicht gestellt, er steht jedoch noch aus. Jedoch ist kürzlich ein provisorischer Bericht veröffentlicht worden [4]. Betreffend der neuen Klassifikation besteht dabei weitgehende Übereinstimmung. Einzig die neu vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien für den Diabetes mellitus werden von den beiden Gremien (ADA und WHO) noch kontrovers beurteilt. Dies betrifft vor allem den Stellenwert des oralen Glukose-Toleranz-Testes (oGTT).

- 1 Die Schreibweise der Zahlen in arabischen anstelle von römischen Ziffern wurde vorgenommen, da bei Verwendung der römischen II eine Verwechslung mit der Ziffer 11 befürchtet wurde.

## Korrespondenz:

Dr. med. B. Müller,  
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,  
Departement Innere Medizin,  
Universität Bern,  
Inselspital,  
CH-3010 Bern

## Definition und Beschreibung des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wird als Gruppe von Stoffwechselstörungen verstanden, die charakterisiert wird durch eine Erhöhung des Blutzuckers. Die Blutzuckererhöhung kann durch eine verminderte Insulinsekretion, eine verminderte Wirkung des Insulins oder durch beides bedingt sein. Die andauernde Erhöhung des Blutzuckers führt zu den bekannten Langzeitschäden an Augen, Nieren, Nerven und Kreislauforganen.

## Klassifikation des Diabetes mellitus

Die bisherige *NDDG/WHO-Klassifikation* unterteilt den Diabetes mellitus in fünf Hauptkategorien: insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), Gestationsdiabetes (GDM), «Malnutritionsdiabetes» (malnutrition-related diabetes mellitus MRDM) und «andere Typen». Dazu kommt die Kategorie «verminderte Glukosetoleranz» (impaired glucose tolerance IGT).

Neu werden die Begriffe IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) und NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus) verlassen und ihre Inhalte als Typ-1- und Typ-2-Diabetes definiert<sup>1</sup>. Die neu vorgeschlagene Klassifikation umfasst zudem nur noch vier Hauptkategorien (Tab. 1). Der MRDM ist aus der Klassifikation entfernt worden, da aufgrund heutiger Erkenntnisse kein ursächlicher Zusammenhang erwiesen ist zwischen Malnutrition mit Proteinmangel und Diabetes. Der in tropischen Ländern vorkommende und mit einer fibrosierenden, verkalkenden Pankreatitis (fibrocalculous pancreatopathy, FCPD) assoziierte Diabetes – ein wichtiger Subtyp des nun eliminierten MRDM – ist neu unter «Krankheiten des exokrinen Pankreas» eingeteilt (Tab. 1, III. C). Zusätzlich gesellen sich zu diesen 4 Hauptkategorien die «verminderte Glukosetoleranz» (IGT) und *neu* die sogenannte «impaired fasting glucose» (IFG, deutsch am besten «gestörte Nüchtern-Glukose»; Definition s.u.). Die Revision der beiden Hauptkategorien IDDM und NIDDM bedeutet ein eigentliches Umdenken. Die Einordnung nach Insulinpflichtigkeit wird verlassen, und es rückt neu der Prozesscharakter des Diabetes in den Vordergrund, wie durch die Glykämie-Stadienabfolge in Abbildung 1 illustriert wird. Das Ausmass der Hyperglykämie reflektiert dabei den Schweregrad der zugrundeliegenden metabolischen Störung, und nicht sosehr die Art derselben. Der Schweregrad einer metabolischen Pathologie kann stagnieren, regredieren oder aber voranschreiten. Dementsprechend können sich bei ein und demselben Diabetestyp auch die Glykämie-Stadien über einen bestimmten Zeitraum hinweg ändern (Abb. 1).



**Erläuterungen zu Tabelle 1**

Beim Typ-1-Diabetes liegt bekanntlich eine autoimmun vermittelte  $\beta$ -Zell-Destruktion mit konsekutivem (absolutem) Insulindefizit vor, labormässig charakterisiert durch Antikörper gegen Inselzellen (ICA), Glutamat-Decarboxylase (GAD), Tyrosinphosphatase (IA-2 und IA-2B) oder gegen Insulin (IAA). Einer oder typischerweise mehrere dieser Immunmarker können in 85 bis 95% der Fälle beim Typ-1-Diabetes nachgewiesen werden. Gelingt der Nachweis nicht, und es liegt trotzdem das typische klinische Bild eines Typ-1-Diabetes vor, so wird dieser als *idiopathischer* Typ-1-Diabetes (B) klassifiziert. Der Typ-2-Diabetes wird charakterisiert durch Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel. Dank molekulargenetischen Fortschritten wird der früher als MODY (maturity onset diabetes of the young) bezeichnete Diabetestyp heute besser verstanden und neuerdings nach identifizierten genetischen Defekten, welche die  $\beta$ -Zell-Funktion betreffen, unter der Kategorie III.A an drei verschiedenen Positionen aufgeführt. Diese Diabetestypen sind autosomal vererbt und sind charakterisiert durch eine «genetisch fixierte» Beeinträchtigung der Insulinsekretion, hingegen ist die Insulinwirkung nicht gestört. Unter III.E findet sich eine Auflistung von Medikamenten und Chemikalien, welche einen Diabetes mellitus induzieren können. Hervorzuheben ist das  $\alpha$ -Interferon, da diese Substanz in der klinischen Anwendung an Bedeutung gewinnt.

Unter Gestationsdiabetes (GDM) versteht man irgendein Ausmass verminderter Glukosetoleranz, welche während der Schwangerschaftsperiode *erst-mals* entdeckt wird. So wird beispielsweise auch ein vorbestehender, «okkult» Typ-2-Diabetes vorübergehend als GDM klassifiziert, sofern er während der Schwangerschaft entdeckt wird. Folgerichtig muss  $\geq 6$  Wochen nach Entbindung neu klassifiziert und die Stoffwechsellage einer der folgenden vier Gruppen

zugeordnet werden: *Diabetes, IFG, IGT, Normoglykämie*. Ein generelles Screening auf einen Gestationsdiabetes wird nur noch bei Frauen mit erhöhtem Risiko empfohlen. Die folgende Low-risk-Gruppe wird somit vom Screening ausgeklammert: Alter unter 25 Jahren, normales Körpergewicht, keine Verwandten ersten Grades mit einem Diabetes, keine Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen mit erhöhtem Risiko. Das Screening sollte in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Bezüglich Gestationsdiabetes haben ADA und WHO leider immer noch unterschiedliche Kriterien, sowohl was die Diagnosestellung als auch was Modalitäten des Screenens betrifft [1-3, 5, 6].

**Diagnostische Kriterien für den Diabetes mellitus (Tab. 2 und 3)**

Die Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) gilt neu als *der* bevorzugte Test für die Diabetes-Diagnostik. Nüchtern ist dabei definiert als eine Periode ohne Nahrungsaufnahme von 8 Stunden (WHO 1979: 10 bis 16 Stunden). Die Bestimmung der NPG ist diagnostisch ausreichend, einfach durchzuführen und auch kostengünstig. Neu gilt eine NPG (im Plasma!) von 7 mmol/l (126 mg/dl) als Cutpoint (entspricht einem Nüchtern-Vollblutwert venös/arteriell von 6,1 mmol/l = 110 mg/dl). Bei einer NPG  $\geq 7$  mmol/l gilt die Diagnose Diabetes mellitus dann als gesichert, wenn die Untersuchung einmal wiederholt wird und die NPG-Erhöhung reproduziert werden kann. Eine NPG  $< 6,1$  mmol/l ( $< 110$  mg/dl) gilt als normal. Für den NPG-Bereich zwischen 6,1 und 7,0 mmol/l (110 bis 126 mg/dl) ist neu der Begriff der «impaired fasting glucose» (IFG, «gestörte Nüchtern-Glukose») eingeführt worden. Die IFG entspricht dem Fenster zwischen eindeutig krank (Diabetes mellitus) und normal und stellt insofern eine Analogie dar zur

<b>Tabelle 2</b> Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus.	Stadium	Nüchtern-Plasmaglukose (NPG)	Gelegenheits-Blutzucker	oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT; wird nicht mehr empfohlen)
	Diabetes	$\geq 7,0$ mmol/l ( $\geq 126$ mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl) und Symptome	2-h-Wert $\geq 11,1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)
	«gestörte Nüchtern-Glukose» («impaired fasting glucose», IFG)	$\geq 6,1$ und $< 7,0$ mmol/l ( $\geq 110$ und $< 126$ mg/dl)		
	verminderte Glukose-Toleranz			2-h-Wert $\geq 7,8$ und $< 11,0$ mmol/l ( $\geq 140$ und $< 200$ mg/dl)
	normal	$< 6,1$ mmol/l ( $< 110$ mg/dl)		2-h-Wert $< 7,8$ mmol/l ( $< 140$ mg/dl)

<b>Tabelle 3</b> Diagnostische Grenzwerte für die Diagnose Diabetes mellitus (Vollblut versus Plasma).		Vollblut (venös)	Vollblut (kapillär)	Plasma (venös)
	nüchtern	6,1 mmol/l (110 mg/dl)	6,1 mmol/l (110 mg/dl)	7,0 mmol/l (126 mg/dl)
	2 h nach oGTT	10,0 mmol/l (180 mg/dl)	11,1 mmol/l (200 mg/dl)	11,1 mmol/l (200 mg/dl)

«verminderten Glukosetoleranz» (IGT, impaired glucose tolerance), definiert als 2-h-Plasmaglukose-Wert (2hPG) im oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT)  $\geq 7,8$  mmol/l bis  $< 11,0$  mmol/l. Die IFG ist mit der IGT aber nicht deckungsgleich. Es ist beispielsweise denkbar, dass ein bestimmter Patient eine NPG zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l und gleichzeitig eine 2hPG von  $\geq 11,1$  mmol/l aufweist, was diagnostisch Verwirrung schaffen kann (beim Patienten müsste aufgrund der NPG eine IFG und aufgrund des 2hPG ein Diabetes diagnostiziert werden). Allerdings sind die Grenzwerte beider Tests einander angeglichen worden (s.u.), und das Expertengremium [3] empfiehlt, auf den oGTT in nahezu allen Routinefällen zu verzichten, weswegen sich das Problem diagnostischer Zweideutigkeit kaum mehr stellen sollte. Die Bestimmung der NPG soll damit zum «gold standard» für die Diabetes-Diagnostik werden, und es gelten zusammengefasst die folgenden Richtlinien:

- NPG  $< 6,1$  mmol/l: *normal*;
- NPG  $\geq 6,1$  mmol/l und  $< 7,0$  mmol/l: *IFG (impaired fasting glucose, «gestörte Nüchtern-Glukose»)*;
- NPG  $\geq 7,0$  mmol/l: *provisorische Diagnose eines Diabetes*, die Diagnose muss durch erneute Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose bestätigt werden.

Die Diagnose eines Diabetes gilt ebenfalls als gesichert, wenn ein Gelegenheits-Blutzuckerwert (Plasma) von  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) festgestellt wird und klassische Symptome eines Diabetes vorliegen. Der Gelegenheits-Blutzucker ist der zu einer völlig beliebigen Tageszeit gemessene Glukosewert; die zeitliche Korrelation zur Mahlzeiteinnahme bleibt unberücksichtigt. Ist der Gelegenheits-Blutzuckerwert  $\geq 11,1$  mmol/l, aber es *fehlen* klassische Diabetes-Symptome, so muss zur Diagnosesicherung eine Nüchtern-Plasmaglukose bestimmt werden. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes wird zur Diagnose des Diabetes mellitus nicht empfohlen. Das HbA1c hat seine Bedeutung in der Therapiekontrolle.

Zusammenfassend treten betreffend *diagnostischer Kriterien* zwei Hauptänderungen in Kraft: Der oGTT verliert in der Routinediagnostik an Bedeutung und soll zunehmend durch die Bestimmung der NPG ersetzt werden. Diese wird neu zum «gold standard» in der Diabetes-Diagnostik. Gleichzeitig werden für die

NPG herabgesetzte diagnostisch entscheidende Grenzwerte eingeführt. Wozu? Die WHO-Kriterien (2) definieren einen Diabetes mellitus über eine NPG  $\geq 7,8$  mmol/l (140 mg/dl) oder einen 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl). De facto wird aber gemäss diesen Richtlinien der Diabetes vor allem über den 2-h-Wert des oGTT definiert, weil nämlich fast alle Individuen mit NPG  $\geq 7,8$  mmol/l einen 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l haben, umgekehrt aber nur etwa ein Viertel aller Individuen ohne vorgängig bekannten Diabetes mit einem 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l eine NPG  $\geq 7,8$  mmol/l aufweisen. Zur Behebung dieser Diskrepanz hat sich eine Harmonisierung beider Tests aufgedrängt. Ziel dieser gegenseitigen Testangleichung sollte sein: Die Cutpoints beider Tests reflektieren ein ähnliches Ausmass an Hyperglykämie und ein vergleichbares Risiko für diabetische Spät komplikationen. Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass der bereits etablierte 2hPG-cutpoint von  $\geq 11,1$  mmol/l (NDDG/WHO-Klassifikation) eine befriedigende prospektive Aussagekraft für diabetische Langzeitschäden hat. Das bedeutet, dass ab einem 2hPG-Grenzwert  $\geq 11,1$  mmol/l die Inzidenz für spezifische Spätschäden deutlich ansteigt. Der NPG-Grenzwert von 7,8 mmol/l lag diesbezüglich zu hoch. Das Expertengremium hat deshalb den diagnostisch entscheidenden 2hPG-Wert unverändert belassen und im Sinne einer Harmonisierung einzig den NPG-Wert nach unten angepasst. Wie bereits erwähnt, wird dabei neu nur noch die Bestimmung der NPG zur Diagnose eines Diabetes empfohlen.

#### Kriterien für die Untersuchung auf Diabetes (bei asymptomatischen Individuen)

Die Untersuchung gesunder Individuen auf Immunmarker zum frühen Erfassen eines Typ-1-Diabetes wird ausserhalb von klinischen Studien nicht empfohlen. Hingegen wird eine Untersuchung nicht symptomatischer Individuen auf einen Typ-2-Diabetes ab einem Alter von 45 Jahren auch dann empfohlen, wenn sie keiner Risikogruppe angehören. Und zwar aus folgenden Gründen: Ein Grossteil der Typ-2-Diabetiker ist immer noch unentdeckt. Unentdeckt und unbehandelt führt der Typ-2-Diabetes zu den bekannten mikro- und makrovaskulären Spätschäden,

**Tabelle 4**  
 Kriterien für die Untersuchung auf Diabetes (bei asymptomatischen Individuen).

1. Ein Diabetes-Screening (durch Messen der NPG) sollte bei allen Individuen ab einem Alter von 45 Jahren erfolgen und, falls normal, alle 3 Jahre wiederholt werden.
2. Ein Diabetes-Screening (durch Messen der NPG) ist in folgenden Situationen bereits zu einem früheren Zeitpunkt oder aber häufiger als alle 3 Jahre indiziert:
  - positive Familienanamnese (Verwandte ersten Grades mit Diabetes)
  - Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe mit hohem Diabetesrisiko (in der Schweiz: z.B. eingewanderte Tamilen)
  - IGT oder IFG in der Anamnese
  - Gestationsdiabetes in der Anamnese
  - nach Entbindung eines Kindes mit Geburtsgewicht  $> 4100$  g (9 lb.)
  - Übergewicht  $\geq 120\%$  des Idealgewichtes oder body mass index BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>
  - Bluthochdruck
  - Dyslipidämie

die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht selten schon manifest sind. Ein Screening auf Typ-2-Diabetes (durch Messen der NPG) sollte bei allen Individuen ab einem Alter von 45 Jahren erfolgen und, falls normal, alle 3 Jahre wiederholt werden. Bei jüngeren Individuen sollte in den in der Tabelle 4 aufgelisteten Situationen eine Untersuchung der NPG erwogen und gegebenenfalls häufiger wiederholt werden.

*Zusammengefasst* wird die Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) neu zum «gold standard» in der Diabetes-Diagnostik, und es werden für die NPG herabgesetzte diagnostisch entscheidende Grenzwerte eingeführt. Basierend auf den Daten umfangreicher epidemiologischer Studien wird davon ausgegangen, dass der neu eingeführte NPG-Grenzwert eine wesentlich bessere prospektive Aussagekraft hinsichtlich diabetischer Langzeitschäden hat.

#### Literatur

- 1 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 2 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- 3 World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization; 1985. (Technical Report Serie No. 727)
- 4 Alberti KGMM, 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. *Diab Med* 1998;15:539-53.
- 5 Deerochanawong C. et al: Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1070-3.
- 6 American Diabetes Association Position Statement: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986;9:430-1.