

# Diagnostik des Diabetes mellitus

## Einsatz der neuen Leitlinien

**Erwin Schleicher**

Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen

Mitglied im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Da die chronische Hyperglykämie ein Leitsymptom des Diabetes mellitus ist, spielt die Blutglukosemessung traditionell eine wichtige Rolle bei der Diabetesdiagnostik [1]. Allerdings hängt die Blutglukosekonzentration stark von der aktuellen Ernährungssituation ab. Daher wurden genaue Kriterien für die Labordiagnostik eines Diabetes mellitus festgelegt. Nach diesen Kriterien konnte, bei entsprechender Klinik, ein Diabetes mellitus anhand des Nüchternblutglukosewertes, einer Gelegenheitsblutglukose oder durch einen oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert werden [1, 2]. Für die Diagnostik eines Gestationsdiabetes wurden eigene Kriterien festgelegt [3]. In der Praxis hat die Bestimmung von Blutglukosewerten eine Reihe von Nachteilen, die vor allem in der präanalytischen Phase liegen. Einerseits ist nicht immer sichergestellt, dass der Patient bei der Blutabnahme nüchtern ist und andererseits ist die Glukose im Vollblut nicht stabil, da sie von den Blutzellen weiter verstoffwechselt wird. Während man die Glukose durch Zusatz von Glykolyseinhibitoren in den Abnahmeröhrchen stabilisieren kann, lässt sich eine kürzliche Nahrungsaufnahme des Patienten nie sicher ausschließen. Außerdem sind die Blutglukosewerte in Kapillarblut und in venösem Blut unterschiedlich und im Plasma um circa 11% höher als im Vollblut. Das letztere Problem wurde inzwischen gelöst, indem die Glukosewerte nur noch auf Plasmaglukose bezogen angegeben werden sollen [4].

### Referenzmethode zur Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>

Seit langem wird zur Beurteilung der Stoffwechsellkontrolle von Diabetikern die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> durchgeführt. Als Laborparameter „mittelt“ das HbA<sub>1c</sub> die letzten 4–8 Wochen die Hyperglykämie des Patienten und ist so von der aktuellen Ernährungssituation unabhängig. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert ist im Wesentlichen nur von der Hy-

**Die Glukosemessung für die Diagnostik des Diabetes mellitus hat eine Reihe von Nachteilen, die in der täglichen Praxis zu Fehlern führen können. Da das HbA<sub>1c</sub> diese Nachteile nicht aufweist wurde es – nach Etablierung einer international anerkannten Referenzmethode – für die Labordiagnostik des Diabetes mellitus zugelassen. Ein mit einer qualitätskontrollierten Methode gemessener HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol Hb) ist diagnostisch für einen Diabetes mellitus, während ein niedrigerer Wert einen Diabetes nicht ausschließt. Für Werte zwischen 5,7 und 6,5% (39–47 mmol/mol Hb) wird vorgeschlagen, einen oralen Glukosetoleranztest durchzuführen. Die bislang anerkannten Kriterien zur Diabetesdiagnostik mittels der Messung der Blutglukose im Nüchternzustand oder nach Glukosebelastung bleiben in Kraft. Die Zulassung des HbA<sub>1c</sub> als Diabetesdiagnostikum führt zu Vereinfachung in der Praxis und, bei Beachtung der Limitierungen, auch zu verbesserter Diagnostik.**

perglykämie und der Überlebenszeit der Erythrozyten abhängig. Bislang war das HbA<sub>1c</sub> nicht für die Diabetesdiagnostik zugelassen, da es mit verschiedenen Methoden gemessen wurde, die jeweils unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Daraufhin wurde eine internationale Arbeitsgruppe gebildet, die eine Referenzmethode zur Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> etablierte, die inzwischen von allen internationalen Gesellschaften akzeptiert wurde [5, 6]. Alle Hersteller von Messgeräten haben sich verpflichtet ab dem 1.1.2010 ihre HbA<sub>1c</sub>-Methoden an der neuen Referenzmethode zu kalibrieren, sodass die HbA<sub>1c</sub>-Werte untereinander vergleichbar sind [6]. Außerdem wurde beschlossen, dass HbA<sub>1c</sub>-Ergebnisse weltweit einheitlich in den SI-Einheiten mmol/mol und auch den abgeleiteten NGSP-Einheiten (%) angegeben werden können [7].

### HbA<sub>1c</sub> eigenständiger Parameter zur Diagnose

Die Vorteile bei der Präanalytik, Standardisierung und Aussagekraft für das Auftreten mikroangiopathischer Schäden (UKPDS-, DCCT-Studien) haben die amerikanische Diabetesgesellschaft dazu bewogen, das HbA<sub>1c</sub> zusätzlich zu den bisher bestehenden diagnostischen Kriterien als

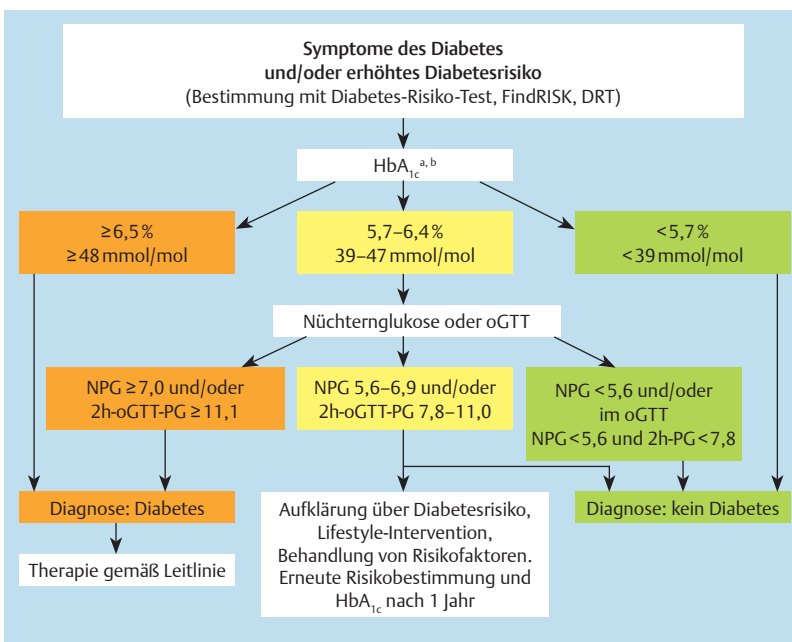
Bild: Thieme Verlagsgesellschaft, Fotograf: D. Jensen

**Tab. 1 Diagnostik des Diabetes mellitus nach Empfehlungen der DDG [2, 16].**

Wenn $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ( $\geq 48$ mmol/mol Hb) (nur qualitätskontrollierte und nach den der Referenzmethode standardisierte Messgeräte sind für die Diagnostik zugelassen)
oder
Wenn Nüchternplasmaglukose* $\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$ mmol/l) Wiederholung, und bei Bestätigung ist ein Diabetes mellitus diagnostiziert; (nüchtern heißt > 8 Stunden keine Kalorienaufnahme)
oder
Wenn beim oGTT der 2-Stunden-Wert der Plasmaglukose* $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) gemessen wird (oGTT mit 75 g Glukoseäquivalent; genaue Durchführungsvorschriften beachten)
oder
Wenn bei einem Patienten mit klassischen Symptomen des Diabetes eine Gelegenheits-Plasmaglukose* $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l) gemessen wird
* die Plasmaglukosewerte sind für venöses Plasma angegeben; nur qualitätskontrollierte Messgeräte sind für die Diagnostik zugelassen, oGTT = oraler Glukosetoleranztest

**Tab. 2 Vor- und Nachteile der  $HbA_{1c}$ -Messung im Vergleich zur Plasmaglukosemessung als diagnostischem oder Screeningtest für einen Diabetes mellitus [10].**

<b>Vorteile des <math>HbA_{1c}</math></b>
• $HbA_{1c}$ ist im Gegensatz zur Glukose im Vollblut (z.B. EDTA) stabil
• Erkennt chronische Hyperglykämie unabhängig von kurzzeitigen Lebensstiländerungen
• Patient muss nicht nüchtern sein
• Intra-individuelle Variabilität des $HbA_{1c}$ ist geringer als die der Nüchternglukose
• $HbA_{1c}$ korreliert gut mit den Komplikationen
• Spezifität des $HbA_{1c}$ für die Retinopathieprävalenz entspricht den sehr guten Werten der Nüchtern- bzw. 2-Stunden-Glukosewerten [6]
• Ein einziger Test zur Diagnose und Therapiekontrolle ist attraktiv
<b>Nachteile des <math>HbA_{1c}</math></b>
• Weniger Langzeitstudien als mit Glukosebestimmungen
• Höhere Kosten als bei Glukosemessung
• Nicht weltweit überall verfügbar
• Cut-off-Wert für einen Diabetes mellitus von $> 6,5\%$ $HbA_{1c}$ (48 mmol/mol) ist nicht gut abgesichert
• Glukose-unabhängige Einflüsse auf den $HbA_{1c}$ , daher Referenzwerte u. a. abhängig vom genetischen Hintergrund (z. B. bei Afroamerikaner $HbA_{1c}$ ca. 0,4% höher)



**Abb. 1** Diagnostisches Flusschema nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [9].

eigenständigen Parameter zur Diagnose eines Diabetes mellitus in ihre Leitlinien mit aufzunehmen [8]. Ein  $HbA_{1c}$ -Wert  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol Hb) belegt somit einen Diabetes mellitus. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat sich diesen Leitlinien angeschlossen und die abgewandelten Leitlinien in einem diagnostischen Flusschema zusammengefasst (Abb. 1) [9]. Für den „Graubereich“ von  $HbA_{1c}$ -Werten von 5,7 bis 6,5% (39–47 mmol/mol Hb) wird vorgeschlagen einen oGTT durchzuführen. Da sich die Überlebenszeit der Erythrozyten in der Schwangerschaft ändert, kann das  $HbA_{1c}$  für die Beurteilung der Hyperglykämie in dieser Phase nicht verwendet werden und wurde deshalb nicht in die Leitlinien zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes aufgenommen [3].

**$HbA_{1c}$  durch Erythrozytenlebenszeit beeinflusst**

Allerdings zeigte sich insbesondere nach der Standardisierung, dass der  $HbA_{1c}$ -Wert nicht allein von der Glukosekonzentration im Blut abhängig ist. So wird der  $HbA_{1c}$ -Wert durch alle Einflüsse, die die Überlebenszeit der Erythrozyten beeinflussen, glykämieunabhängig erniedrigt bzw. erhöht. So ist bei unplausibel niedrigen  $HbA_{1c}$ -Werten eine Anämiediagnostik angezeigt. Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion kann den  $HbA_{1c}$ -Wert beeinflussen. Allgemein wenig bekannt ist auch, dass sich bei schlechter Stoffwechseleinstellung ( $HbA_{1c} > 10\%$ ) die Erythrozytenlebenszeit verkürzt und der  $HbA_{1c}$ -Wert damit eine relativ bessere Stoffwechseleinstellung vorspiegelt. Andererseits führt eine Verlängerung der Überlebenszeit der Erythrozyten (z.B. durch Splenektomie) zu einem erhöhtem  $HbA_{1c}$ -Wert, der durchaus über 6,5% ( $> 48$  mmol/mol Hb) also im diabetischen Bereich liegen kann. Die Vor- und Nachteile, das  $HbA_{1c}$  im Vergleich zur solitären Glukosebestimmung als Suchtest bzw. für die Diagnose eines Diabetes zu verwenden, sind in Tabelle 2 aufgelistet [10]. Analytische Fehler z.B. durch Hämoglobinvarianten spielen durch die methodischen Verbesserungen nur noch vereinzelt eine Rolle.

**$HbA_{1c}$ -Wert: hohe Spezifität, niedrige Sensitivität**

Trotz oder gerade wegen der Standardisierung tauchen nun neue Aspekte auf, die vorher wahrscheinlich aufgrund der hohen Unterschiede zwischen den Methoden und der hohen Variabilität vieler  $HbA_{1c}$ -Methoden nicht „sichtbar“ waren [11, 12]. So zeigte sich, dass das  $HbA_{1c}$  zwar intraindividuell sehr konstant ist, aber interindividuell sehr große Differenzen bestehen. Verschiedene Studien, insbesondere Zwillingsstudien, belegen eindeutig, dass der  $HbA_{1c}$ -Wert familiär beeinflusst ist; ca. 50% des  $HbA_{1c}$ -Wer-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tes sind nicht durch die Höhe der Blutglukose bestimmt. Für einen genetischen Einfluss auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert spricht auch die Tatsache, dass bei z.B. Afroamerikanern die Referenzwerte um 0,4% HbA<sub>1c</sub> höher liegen, was für die Diabetesdiagnostik zu berücksichtigen ist.

Studien zur Aussagekraft des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bezüglich der Diabetesdiagnostik zeigten, dass die Spezifität dieses Cut-off-Wertes sehr hoch ist, die diagnostische Sensitivität allerdings sehr gering. In einem Risikokollektiv hatten mehr als die Hälfte der Individuen mit einem pathologischen oGTT einen HbA<sub>1c</sub>-Wert <6,5% und wurden deswegen nicht als Diabetiker diagnostiziert, während fast alle Individuen mit einem HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% (≥48 mmol/mol Hb) richtig als Diabetiker erkannt wurden [13, 14].

Allerdings stellt der festgelegte scharfe „Cut-off“ von 6,5% (48 mmol/mol) für die Diagnose eines Diabetes mellitus eine hohe Anforderung an die Methodik und das ausführende Labor. Einerseits muss die Richtigkeit nach Kalibrierung der jeweiligen Methoden an der internationalen Referenzmethode unabhängig von der Methode und den jeweiligen Herstellern gewährleistet sein, andererseits müssen an die Präzision der Methode hohe Anforderungen gestellt werden. Soll z.B. ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,5% mit einem Vertrauensbereich von 95% zwischen 6,3 und 6,7% HbA<sub>1c</sub> liegen, so muss die Präzision der Methode unter 1,7% liegen. Die Auswertung der Ringversuche des Referenzinstituts für Bioanalytik zeigt deutlich, dass mit den am häufigsten verwendeten Methoden (HPLC, immunologisch) sehr genau der Referenzmethodenwert erhalten wird, dass aber die Präzision noch verbesserungswürdig ist. Außerdem zeigt sich in den Auswertungen auch, dass viele POCT-Methoden die geforderten Qualitätskriterien nicht erreichen. Aus diesem Grunde sind POCT-Geräte für die Diagnostik eines Diabetes mellitus ausdrücklich nicht zugelassen. In den Richtlinien der Bundesärztekammer wird die maximal zulässige relative Abweichung auf 18% begrenzt [15].

### Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Zulassung des HbA<sub>1c</sub> als Diabetesdiagnostikum zu einer Vereinfachung und, bei Beachtung der Limitierungen, zur Verbesserung der Diagnostik führt.

### Literatur

- 1 Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H. Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme 2011; 6. Auflage
- 2 [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/PL\\_DDG2011\\_Def\\_Klass\\_u\\_Diagnostik\\_des\\_DM.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/PL_DDG2011_Def_Klass_u_Diagnostik_des_DM.pdf)
- 3 [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Gestationsdiabetes\\_EbLL\\_Endfassung\\_2011\\_08\\_11.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11.pdf)

### Diagnosis of Diabetes Mellitus – The New Guidelines

The determination of glucose for the diagnosis of diabetes mellitus shows numerous disadvantages which may lead to mistakes in daily practice. Since HbA<sub>1c</sub> does not exert these disadvantages HbA<sub>1c</sub> was accepted as a laboratory parameter for the diagnosis of diabetes after improvement of the method by establishing a reference method. An HbA<sub>1c</sub> value of ≥6.5% (≥48 mmol/mol Hb) is diagnostic for diabetes mellitus while a lower value does not exclude diabetes. For values between 5.7% and 6.5% HbA<sub>1c</sub> (39-47 mmol/mol Hb) it has been suggested to perform an oral glucose tolerance test. The current criteria for the diagnosis of diabetes using the determination of blood glucose in the fasting state or after a glucose load remain valid. The introduction of HbA<sub>1c</sub> as a laboratory parameter for diagnosis of diabetes leads to simplification and to an improved diagnosis if the limitations are recognized.

### Key words

hemoglobin A<sub>1c</sub> – diabetes mellitus – laboratory diagnosis – oral glucose tolerance test – new guide lines

- 4 [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/POCT-Glukose\\_Plasmastandard\\_DGKL\\_diabetesDE\\_1209.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/POCT-Glukose_Plasmastandard_DGKL_diabetesDE_1209.pdf)
- 5 International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division, Mosca A et al. Global standardization of glycosylated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 1077–1080
- 6 Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care 2007; 30: 2399–2400
- 7 Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung. HbA<sub>1c</sub> – bisher übliche Einheiten können neben den neuen weiterverwendet werden. Dtsch Arztebl 2009; 106: 1633
- 8 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl 1): 62–69
- 9 Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 2011; 6: S107–S110
- 10 WHO/NMH/CHP/CPM/11.1
- 11 Snieder H, Florez JC. A genome-wide association study of treated A1C: a genetic needle in an environmental haystack? Diabetes 2010; 59: 332–334
- 12 Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16: 113–118
- 13 van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM et al. Relationship between A1c and Glucose Levels in the General Dutch Population: the new Hoorn Study. Diabetes Care 2010; 33: 61–66
- 14 Peter A, Fritsche A, Stefan N et al. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119: 234–237
- 15 Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen Dtsch Arztebl 2008; 105: A341–355
- 16 [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf)

### Korrespondenz

Prof. Erwin Schleicher  
Universitätsklinikum Tübingen/Zentrallabor  
Otfried Müller-Str. 10  
72076 Tübingen  
E-Mail: Erwin.Schleicher@med.uni-tuebingen.de

### Autorenerklärung

Der Autor erklärt, dass für diesen Artikel kein Interessenkonflikt besteht.