

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Übersicht der Leitlinien zur Diabetes mellitus:

- 1 Kategorie: Allgemeine Aussagen zum D. m.**
 - Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-07-X)
 - Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-08-8)
 - Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-09-6)

- 2 Kategorie: Spezifische Aussagen zum D. m.**
 - Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-10-X)
 - Management der Fettstoffwechselstörungen (ISBN 3-933740-11-8)
 - Makroangiopathie und Herz (ISBN 3-933740-19-3)
 - Behandlung des Typ 1-Diabetes (ISBN 3-933740-17-7)
 - Behandlung des Typ 2-Diabetes (ISBN 3-933740-18-5)
 - Nichtmedikamentöse Therapie (ISBN 3-933740-21-5)
 - Therapiekontrollen (ISBN 3-933740-20-7)

- 3 Kategorie: Spezifische Aussagen zu Begleiterkrankungen beim D. m.**
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-12-6)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-13-4)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie (ISBN 3-933740-15-0)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie (ISBN 3-933740-16-9)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fussyndroms (ISBN 3-933740-14-2)

Autoren:

W. Kerner, C. Fuchs, M. Redaelli, B. O. Böhm, J. Köbberling, W. A. Scherbaum, H. Tillil

Die Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgt bis Juli 2003. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig, wie bei dieser 1. Auflage, entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Deutsches Diabetes Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
Telefax: 0211/33 69103
email: scherbaum@dfi.uni-duesseldorf.de

Die Erstellung der Deutschen Evidenzbasierten Diabetesleitlinie erfolgte in enger Zusammenarbeit folgender Institutionen und Personen:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Präsident der Legislatur 2000/2001:
Prof. Dr. med. H. G. Joost

Institut für Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (IGKE)
Prof. Dr. med. Dr. sc. Karl Lauterbach

Leitlinienkommission der DDG:
Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum (Vorsitz)
Prof. Dr. med. R. G. Bretzel
Prof. Dr. med. H. G. Joost
Prof. Dr. med. W. Kerner
Prof. Dr. med. R. Landgraf
Dr. med. R. Renner

An der Erstellung dieses Kapitels beteiligte Personen:

Von der DDG autorisierte Personen:

Prof. Dr. med. W. Kerner, Karlsburg
Prof. Dr. med. B. O. Böhm, Ulm
Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Köbberling, Wuppertal
Prof. Dr. med. H. Tillil, Wuppertal

Vom IGKE autorisierte Personen:

Dr. med. Christiane Fuchs
Dr. med. Afschin Gandjour, MBA
Uta Kautz-Segadlo (Ärztin)
Dr. med. Alexander Markovic
Dipl. math. Fatmah Paradeh-Shab
Marcus Redaelli (Arzt)

1. Auflage

Dieses Dokument ist Eigentum der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e.V. (DDG). Es darf zur individuellen Nutzung ausgedruckt werden. Vervielfältigungen, Zitationen, Nutzungen oder Verwertungen (auch auszugsweise) sind nur mit schriftlicher Zustimmung des Vorstandes der DDG erlaubt. Zur Nutzung im Internet kann ein Link auf die Homepage der DDG erfolgen.
Gestaltung und Produktion:
Foglio Medien GmbH, Köln

ISBN 3 -933740-07-x

Vorwort	6
Methodik	10
Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus	13
1. Definition	14
2. Klassifikation	14
2.1. Typ 1 Diabetes mellitus	16
2.1.1. Immunologisch vermittelte Form (Typ 1A)	18
2.1.2. Idiopathische Form (Typ 1B)	18
2.2. Typ 2 Diabetes mellitus	18
2.3. Andere spezifische Typen	19
2.4. Gestationsdiabetes	20
2.5. Gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchtern glukose	20
3. Diagnostik des Diabetes mellitus	20
3.1. Diagnose des Gestationsdiabetes	25
4. Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden	26
5. Zusammenfassung	28
6. Referenzliste	31
Appendix	36

Vorwort

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat epidemische Ausmaße angenommen und steigt weiter an. Die Erkrankung wirft erhebliche sozialmedizinische Probleme auf. Vor allem kann der Diabetes das Leben jedes einzelnen betroffenen Menschen in gravierender Weise beeinflussen. Obwohl in umschriebenen Bereichen und Institutionen große Erfolge zu verzeichnen sind, ergibt die eingehende Analyse der Ist-Situation eine erschreckend große Variationsbreite der Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus Betroffenen. Ebenso vielfältig, nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Qualität des methodischen Ansatzes, ist die Qualität der im deutschsprachigen Raum verfügbaren Leitfäden zu Diabetes mellitus. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat sich daher zum Ziel gesetzt, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte -Wissenschaftler, Ärzte, diabetologisch ausgebildete nicht ärztliche Gruppen, Kostenträger und Patientenorganisationen- einen nationalen Ansatz zur Sicherung und Verbesserung der Versorgungsqualität in der Diabetologie mit diesen evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien zu schaffen.

Sie sollen eine orientierende Hilfe sein bei der Definition des Notwendigen und Überflüssigen in der Versorgung von Diabetikern. Die Leitlinien unterstützen damit die Umsetzung der im Gesundheitsstrukturgesetz 2000 verankerten Richtlinien, nach denen der Nutzen, die Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen müssen.

Die Evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien DDG sind als Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zusammen mit dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (IGKE) entstanden.

Dabei wurden die folgenden Leitlinienthemen als vorrangig eingestuft, die in einem ersten Block bearbeitet werden:

1. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus
2. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus
3. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus
4. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie
5. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie
6. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie
7. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus

8. Herz und Diabetes
9. Ernährung und Diabetes mellitus
10. Körperliche Bewegung und Diabetes mellitus
11. Management der Fettstoffwechselstörungen
12. Therapiekontrollen einschließlich Selbstkontrolle durch den Patienten und Kontrollen durch den Arzt
13. Behandlung des Typ 1 Diabetes
14. Behandlung des Typ 2 Diabetes
15. Diagnose und Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie
16. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fuß-Syndroms

Erstellungsprozess

Die hier vorgelegten Leitlinien sind genauso wie die weiteren in der o.g. Liste genannten Leitlinien nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess entstanden. Sie sind das Ergebnis sehr umfangreicher systematischer Literaturrecherchen und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie eingehender interdisziplinärer Diskussionen von Experten, deren Kerngruppe als Autoren aufgeführt ist.

Das methodische Vorgehen bei der Entwicklung dieser Leitlinien versucht die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen und enthält die folgenden Schritte (siehe auch Abschnitt Methodik):

- Definition der Suchbegriffe zu den Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline mit PubMed®, KnowledgeFinder®, HealthStar® sowie Cochrane, Embase u.v.a.m.).
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen
- Evaluation der Evidenz dieser Publikationen nach den Kriterien der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): es werden die klinischen Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt und zusätzlich nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet. Dabei nehmen z.B. Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien und randomisierte kontrollierte Studien den höchsten Stellenwert ein.
- Formulierung eines Rohentwurfs der Leitlinien-Empfehlungen auf Grundlage der Kernaussagen dieser gesicherten und bewerteten Literatur; Integration von interner Evidenz (nicht publizierte Studien, Erfahrungen von Experten) in die Rohentwürfe durch Diskussionsrunden der von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft benannten Expertenteams und Experten angrenzender Fachdisziplinen.

Vorwort

- Publikation der so auf Praktikabilität und Plausibilität geprüften und überarbeiteten draft-Versionen als Diskussionsentwürfe in einem Sonderheft der Zeitschrift „Diabetes und Stoffwechsel“ (Band 8, Suppl.3, vom 20. Juli 1999) sowie als virtuelle Dokumente auf den Internetseiten des IGKE. Damit wurde der Entwurf einem erweiterten Forum zur kritischen Bewertung vorgestellt, verbunden mit der Aufforderung, sich aktiv an der Leitlinie durch Eingabe von Kommentaren, Ergänzungs- und Änderungswünschen zu beteiligen.
- Alle bis zur Drucklegung eingegangenen Änderungswünsche wurden nach Diskussion innerhalb der Expertengruppe entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Ergebnis dieses Prozesses sind die vorliegende Langversionen der Diabetes-Leitlinien, die von der Leitlinienkommission der DDG nochmals gesichtet und vom Vorstand der DDG am 10. Mai 2001 verabschiedet wurden.

Verantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für diese Leitlinien liegt bei der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch ihren Präsidenten. Die DDG hat für die Realisierung des Gesamtprozesses eine Leitlinienkommission eingerichtet, der die folgenden Personen angehören:

Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)

Prof. Dr. med. R. G. Bretzel, Gießen

Prof. Dr. med. H. G. Joost, Aachen

Prof. Dr. med. W. Kerner, Karlsburg

Prof. Dr. med. R. Landgraf, München

Dr. med. R. Renner, München

Weiterentwicklung der Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien sind die wissenschaftlich begründeten Langversionen zu den Themenschwerpunkten. Die Gültigkeit ist bis zum 1. Juni 2002 begrenzt. Im Falle neuer, relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung. Wichtig ist der Hinweis, dass die vorliegenden Langversionen noch keine schematisch dargestellten Handlungsanweisungen und Algorithmen enthalten. In den nächsten Monaten werden auf den wissenschaftlichen Versionen aufbauende Anwenderversionen erstellt und publiziert werden. Diese werden alle für die praktische Umsetzung der Leitlinien relevanten Aspekte enthalten und eine Zusammenfassung der ausgesprochenen Empfehlungen in Form von Algorithmen. Darüber hinaus werden kurze Patientenversionen verfasst werden, die diese Empfehlungen in eine für den Patienten zugängliche Sprache übertragen.

Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinien wurde von der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaft (Deutsche Diabetes-Gesellschaft) unabhängig von Interessensgruppen finanziert. Ein Teil der Gelder wurde über Mitgliederbeiträge und Spenden, ein anderer Teil durch Firmengebühren im Rahmen der Jahrestagungen der DDG und ein weiterer Teil durch nicht auftragsgebundene Spenden des Industrieforums Diabetes (IFD) an die DDG aufgebracht. Alle Experten arbeiteten ehrenamtlich und haben keine Honorare bezogen. Reisekosten und Sekretariatskosten wurden in Anlehnung zu den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet.

An dieser Stelle möchten wir, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und das Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln, uns sehr herzlich bei den vielen Beteiligten, aber auch bei allen, die durch ihre Zusendungen an Kritiken und Anregungen, maßgeblich zum Gelingen dieser Leitlinien beigetragen haben, bedanken.

Wir hoffen sehr, dass diese evidenzbasierten Leitlinien dazu beitragen werden, die medizinischen Interventionen wie Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung des Diabetes mellitus und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen in Deutschland zu verbessern.

Düsseldorf, Köln und München, im Mai 2001

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum

Vorsitzender der Leitlinienkommission

Prof. Dr. Karl W. Lauterbach

Direktor des IGKE, Universität zu Köln

Prof. Dr. H. G. Joost

Präsident der DDG

Methodik

Zur Methodik der Erstellung der Diabetes-Leitlinie DDG

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses versucht den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen. Es beruht auf für gute Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u.a. von der Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR, 1992], der Evidence-Based Medicine Working Group [Hayward et al., 1995], des Scottish Intercollegiate Guidelines Netzwerks [SIGN, 1999] und der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin [ÄZO, 1999] als Standard definiert wurden. Eine ausführliche Beschreibung wird gesondert publiziert. Hier wird das methodische Vorgehen zusammenfassend beschrieben:

Expertenauswahl

- Der Vorstand und die Leitlinienkommission der DDG haben für die jeweiligen Leitlinien die auf diesen Gebieten anerkannten Autoritäten zu Experten-Panels zusammengestellt.

Literaturrecherche

- Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline u. a. mit PubMed®, Knowledge Finder®, HealthStar®, sowie Cochrane, Embase u. a.) in Absprache mit den Expertengremien.
- Festlegung der Deskriptoren (Appendix 1 - Appendix 4) mit den Experten der Fachdisziplinen, Allgemeinmedizinern, Patientenvertretern und Vertretern der Selbstverwaltung durch Konsensusfindung.
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur (englisch und deutsch, klinische Studien bzw. kein Tierexperiment), aber auch der bereits verfügbaren Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen, in einem Haupt- und Nebensuchverfahren sowie Verfahren im Schneeballsystem (Appendix 5 und 6a).
- Überprüfung der Suchergebnisse auf ihre Relevanz hin durch Fachkräfte (Ärzte des IGKE, Wissenschaftler und Ärzte der Expertengremien)

Bewertung und Evaluation

- Klassifizierung der Studien von in Analysen von Studiendesign erfahrenen Ärzten sowie Diplomstatistiker gemäß ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft in Anlehnung der AHCPR und SIGN in Evidenzklassen I-IV (siehe Tabelle 1). Im Falle der divergierenden Meinung wurde mittels Diskussion durch Konsens klassifiziert.

Erstellung

- Erstellung von „draft-versionen“ (Rohentwürfen) aus den Kernaussagen der gesichteten und bewerteten Literatur.
- Konsertierungstreffen der Experten-Panels (durchschnittlich 2-4mal) zur Diskussion der Inhalte der „drafts“.
- Vorstellung der „draft-versionen“ als Diskussionsentwürfe auf Fachsymposien, öffentlichen Symposien und im Internet zur Erörterung und kritischen Kommentierung.
- Berücksichtigung von eingegangenen Änderungs- und Korrekturwünschen sowie Ergänzungen im Rahmen von Telefon- und Kleingruppenkonferenzen sowie schriftlicher Kommunikation (postalisch wie elektronisch).
- Abschluss der Expertenversionen.
- Auf Grundlage der endgültigen Fassung der Expertenversionen Erstellung von Anwender- und Patientenversionen.
- Dissemination und Implementation aller Versionen, Evaluation.

Nach Ollenschläger et al., 2000, (Appendix 7) ist die wissenschaftliche und politische Legitimation von evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien hoch. Daher lässt sich die hohe Compliance mit diesem Leitlinien-Typ im Vergleich zu anderen erklären [Cabana et al., 1999; Klazinga et al., 1994]. Die EBM-Strategie der vorliegenden Leitlinien wurden in Anlehnung an der AHCPR und der SIGN definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht-randomisierten und nicht-kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Methodik

Die Gewichtung der ausgesprochenen Interventionsempfehlungen (Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation) mit Härtegraden A bis C wurde von klinisch versierten Experten gemäß der zugrundeliegenden Evidenz **und** der klinischen Relevanz vorgenommen.

In Bereichen, in denen die klinische Evidenz abweichend von der wissenschaftlichen Evidenz gewichtet werden musste, wurde der Härtegrad der Empfehlung in einem interdisziplinären Konsensusverfahren festgelegt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden

Härtegrade	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Erläuterungen:

Empfehlungen, für die die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können den höchsten Härtegrad A erhalten.

Interventionen, für die Evidenzklassen Ia oder Ib vorliegen, können dagegen wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung den niedrigsten Härtegrad erhalten.

Die notwendige Transparenz wird dadurch erzielt, dass den jeweiligen Empfehlungen sowohl die zugrundeliegende externe Evidenz als auch der Härtegrad der Empfehlung zugeordnet wird.

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

1. Definition, 2. Klassifikation

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 Zimmet, 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 und Matsuda, 1997, EK IV]. In Tabelle 1 ist diese neue nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus zusammengefasst [ADA, 1997, EK IV; Alberti et Zimmet, 1998b, EK IV]:

Tabelle 1

Neue nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus [nach ADA, 1997, EK IV; Alberti et Zimmet, 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.

- Chromosom 12, HNF-1 α (frühere Bezeichnung MODY 3)
- Chromosom 7, Glucokinase (GCK) (frühere Bezeichnung MODY 2)
- Chromosom 20, HNF-4 α (frühere Bezeichnung MODY 1)
- Mitochondriale DNA

B. Genetische Defekte der Insulinwirkung, z. B.

- Typ A Insulinresistenz
- Leprechaunismus
- Rabson-Mendenhall-Syndrom
- Lipatrophischer Diabetes

C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z. B.

- Pankreatitis
- Trauma, Pankreatektomie
- Neoplasie
- Zystische Fibrose
- Hämochromatose
- Fibrosierend verkalkende Pankreopathie (Fibrocalculous pancreopathy-FCPD)

D. Endokrinopathien, z. B.

- Akromegalie
- Cushing-Syndrom
- Glukagonom
- Phäochromocytom
- Hyperthyreose
- Somatostatinom
- Aldosteronom

E. Medikamenten- oder chemikalieninduziert, z. B.

- Vacor
- Pentamidin
- Nikotinsäure
- Glukokortikoide
- Schilddrüsenhormone
- Diazoxid
- β -adrenerge Agonisten
- Thiazide
- Phenytoin
- Alpha-Interferon

2. Klassifikation

- F. Infektionen, z. B.
- Kongenitale Rötelninfektion
 - Zytomegalievirus
- G. Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z. B.
- „Stiff-Person“-Syndrom
 - Antiinsulinrezeptorantikörper
- H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome, z. B.
- Down-Syndrom
 - Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom
 - Klinefelter-Syndrom
 - Chorea Huntington
 - Turner-Syndrom
 - Dystrophia myotonica
 - Wolfram-Syndrom
 - Porphyrie
 - Friedreich Ataxie
 - Prader-Willi-Syndrom

IV. Gestationsdiabetes

2.1. Typ 1 Diabetes mellitus

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, Keto(azido)se 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 Stoffwechsellage und möglichem Bewusstseinsverlust.

Abbildung 1 stellt den zeitlichen Verlauf der Hyperglykämie manifestierung bei den Diabetes mellitus-Typen dar.

Abbildung 1

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

Stadien Typen	Normoglykämie		Hyperglykämie		
	Normale Blutglukose-regulation	Gestörte Glukose-Toleranz Oder Gestörte Nüchtern-Glukose	Nicht Insulinbedürftig	Diabetes mellitus Insulin zur guten Einstellung	Insulin zum Überleben
Typ-1	●	→	→	→	→
Typ-2	●	→	→	→	→
Andere Typen	●	→	→	→	→
Gestations-diabetes	●	→	→	→	→

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. 15-25% der schweren, bis zu Bewusstseinsverlust gehenden ketoazidotischen 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 mit Typ 1 Diabetes-Manifestation im Erwachsenenalter (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. Klassifikation**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),
- Insulinautoantikörper (IAA),
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A).

Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle [Cordell und Todd, 1995, EK IV]. Etwa zehn Prozent der an Typ 1A-Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90% 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 sogenannte 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].

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 zugrundeliegenden genetischen Faktoren sind im Detail noch unbekannt. In Untersuchungen an eineiigen Zwillingen wurde beobachtet, dass zu ca. 90% 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 und Wibell, 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 [Lillioja et al., 1993, EK III; Martin et al., 1992, EK III; Rett et al., 1994, EK IV; Zhang et al., 1996, EK III; Banerji und Lebovitz, 1989, 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 eine Typ 2 Diabetes-Manifestation [Carey et al., 1997, EK IIb; DeFronzo und Ferrannini, 1991, EK IV; Kissebah et al., 1982, EK IV; Morris et al., 1989, EK IIb; Reaven, 1993, EK IV; Standl, 1995, EK IV].

Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten von Glukoseintoleranz oder Typ 2 Diabetes mit einer abdominellen Adipositas und / oder Dyslipoproteinämie und essentiellen arteriellen Hypertonie. Weitere Facetten des metabolischen Syndroms sind Hyperurikämie evtl. mit Gicht, gestörte Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen.

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 1-3 bezeichneten Typen in der ADA-Klassifikation jeweils den Gendefekten zugeordnet worden sind. Da diese genetischen Untersuchungen in nur wenigen spezialisierten Laboratorien 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. Klassifikation, 3. Diagnostik des Diabetes mellitus**2.4. Gestationsdiabetes**

Er stellt ein genetisch heterogenes Krankheitsbild mit variierendem Schweregrad und die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft dar, die nach Angaben der Deutschen Diabetes-Gesellschaft bei 1-5% [DDG, 1992, EK IV] und nach Angaben der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft in etwa 4 % aller Schwangerschaften auftritt [ADA, 2000, EK IV]. Weltweit besteht jedoch eine hohe Schwankungsbreite in Abhängigkeit von der untersuchten Population und den zugrundegelegten Diagnosekriterien.

2.5. Gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchtern glukose

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 Nüchtern glukose“ (Impaired Fasting Glucose; IFG) ist neu hinzugekommen (siehe unten).

3. Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Manifestation des Typ 1 Diabetes geht in der Regel mit den klassischen Symptomen der Polyurie, Polydipsie, Keto(azido)se und Gewichtsverlust einher. Sie wird häufig von körperlicher Belastung, wie einem banalen Infekt, begleitet. 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 [Lillioja et al., 1993, EK III; Martin et al., 1992, EK III; McCance et al., 1994, EK III; Harris, 1993, EK IIb]. 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:

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 normgewichtig	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 bis 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

3. Diagnostik des Diabetes mellitus

Anamnestische Angaben zu familiärer Disposition, Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Körper-Massen-Index, 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 Zimmet, 1998b, EK IV; EDPG, 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

1. Bei klassischen Symptomen des Diabetes (Polyurie, Polydipsie, unerklärtem Gewichtsverlust), bei Glucosurie oder bei Gelegenheitshyperglykämie (zu irgendeiner Tageszeit, ohne Beziehung zu den Mahlzeiten):
Kontrolle der venösen Gelegenheits-Plasmaglukose (siehe Tabelle 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 ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) Indikation zum oralen Glukosetoleranztest (OGTT).
Wenn ≥ 90 mg/dl (5,0 mmol/l) sollte jährliche 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 ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und < 140 mg/dl (7,8 mmol/l), dann liegt eine „Abnorme Nüchternglukose“ (Impaired Fasting Glucose) vor.

Anmerkungen zur Diagnostik des Diabetes mellitus:

1. Die Absenkung des Nüchternwertes der Plasma-Glukose gegenüber den alten Empfehlungen der WHO [WHO, 1985] von 140 auf 126 mg/dl beruhen auf neuen 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 Nüchtern glukose“ (Impaired Fasting Glucose; IFG) wurde von der ADA [ADA, 1997, EK IV] neu 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 IFG für die Entstehung eines Diabetes und für atherosklerotische Erkrankungen nicht äquivalent sind [Alberti, 1998, EK IV; Beks et al., 1995, EK IIa; DECODE study group, 1998, EK III; Fuller et al., 1980, EK III].
3. Derzeit eignet sich das glykosylierte Hämoglobin (HbA₁ oder HbA_{1c}) nicht zur Diagnose des Diabetes. Die Gründe hierfür sind:
 - a) die Messung des glykolysierten 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
4. Die Diagnose eines Diabetes darf nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode 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 einem „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

3. Diagnostik des Diabetes mellitus

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 Blutentnahme-Röhrchen bzw. Hämolyse-Lösungen sind im Handel erhältlich.

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 24h allerdings beträgt die Konzentrationsabnahme etwa 20 % [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.

Tabelle 3

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus

	Plasmaglukose		Vollblutglukose	
	Kapillär	Venös	Kapillär	Venös
	mg/dl (mmol/l)		mg/dl (mmol/l)	
Nüchtern Diabetes	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 110 (> 6,1)	≥ 110 (> 6,1)
IFG	≥ 110 (> 6,1)	≥ 110 (> 6,1)	≥ 100 (> 5,6)	≥ 100 (> 5,6)
OGTT 2-h Diabetes	≥ 200 (> 11,1)	≥ 220 (≥ 12,2)	≥ 180 (≥ 10,0)	≥ 200 (> 11,1)
IGT	≥ 140 (≥ 7,8)	≥ 160 (> 8,9)	≥ 120 (≥ 6,7)	≥ 140 (≥ 7,8)

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

- Durchführung am Morgen (nach 10-16-stündiger Nahrungskarenz) nach einer mindestens 3-tägigen Ernährung mit mehr als 150g Kohlenhydraten/Tag. Patient in sitzender oder liegender Position. Rauchen vor und während des Tests ist nicht erlaubt.

- Zum Zeitpunkt 0 trinkt der Patient 75 g Glukose (oder äquivalente Menge hydrolysierter 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.

Anmerkung: Es ist viel zu wenig bekannt, aber von großer praktischer Bedeutung, dass längeres Fasten oder eine Kohlenhydratmangel-Ernährung 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.

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 % 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 % gefunden [Moses et al., 1998, EK III]. 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 Diabetesgesellschaft 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. - 28. SSW empfohlen. Bei einem Grenzwert der Plasmaglukosekonzentration von 140 mg/dl 1 Stunde nach Gabe von 50 g Glukose werden 90 % der Gestationsdiabetikerinnen erfasst [Couston, 1989, EK III].

Bei einem selektiven Einsatz des Suchtests basierend auf Risikofaktoren werden 30 - 40 % 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**].

3. Diagnostik des Diabetes mellitus, 4. Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden**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)]

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 bei Glukosewerten nach einer Stunde von:

Kapilläres Vollblut (\cong Venöses Plasma)		Venöses Vollblut	
mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
> 140	> 7,8	> 125	> 6,9

eines Gestationsdiabetes wird bei entsprechendem Verdacht durch einen vollständigen oGTT (75 g; nach den Kriterien der WHO, zusätzlich 60-Minuten-Wert) gestellt. Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn für mindestens zwei Werte gilt:

	Kapilläres Vollblut		Venöses Vollblut	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Nüchtern	> 85	> 4,7	> 85	> 4,7
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.

4. Screening auf Diabetes mellitus bei Gesunden

Es liegen keine kontrollierten Studien zum Erfolg von Screening-Maßnahmen vor [Engelgau et al., 1995, EK III]. Es ist aber davon auszugehen, 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 Screening-Maßnahmen tragen diesem Anliegen Rechnung. Sie wurden 2000 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft im Konsensus-Verfahren übernommen. Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung der Kriterien für Screening-Maßnahmen beim Gesunden. Vor einem Screening sollte das Einverständnis der zu Untersuchenden eingeholt werden.

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 ≥ 27 kg/m)
- ein/e erstgradig Verwandte/r einen Diabetes mellitus hat
- eine Frau ein Kind > 4000 geboren hat oder bei ihr ein Gestationsdiabetes festgestellt wurde
- eine arterielle Hypertonie vorliegt (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg)
- eine Dyslipidämie mit HDL-Cholesterin ≥ 35 mg/dl und/oder Triglyzeriden ≥ 250 mg/dl vorliegt
- eine frühere Untersuchung eine gestörte Glukosetoleranz oder eine abnorme Nüchternblutglukose ergeben hat

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.

5. Zusammenfassung

Definition:

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides.

Klassifikation:

Die Amerikanische Diabetesgesellschaft hat unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine neue Klassifikation vorgenommen, die von der DDG übernommen wurde und in dieser Leitlinie ihre Anwendung findet:

I. Typ 1 Diabetes

(B-Zell Destraktion, welche üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)

- A. Immunologisch vermittelt
- B. Idiopathisch

II. Typ 2 Diabetes

kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz

III. Andere spezifische Diabetes-Typen

- Genetische Defekte der B-Zell-Funktion
- Genetische Defekte der Insulinwirkung
- Erkrankungen des exokrinen Pankreas
- Endokrinopathien
- Drogen- oder chemikalieninduziert
- Infektionen
- Seltene Formen eines immunvermittelten Diabetes
- Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind

IV. Gestationsdiabetes

Diagnosekriterien:

a) für Diabetes mellitus

- Klassische Symptome und ein Gelegenheits-Blutglukosewert* von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l; kapilläres Vollblut)
- Keine Symptome und wiederholte Bestätigung einer Gelegenheits-Blutglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder Nüchternblutglukose* von ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l; kapilläres Vollblut)
- 2-h-Wert im venösen Plasma beim OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

b) für abnorme Nüchtern glukose

- IFG (impaired fasting glucose, „abnorme Nüchtern glukose“) für den Bereich der Nüchternblutglukose ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und > 126 mg/dl (7,0 mmol/l); (venöses Plasma).

c) für gestörte Glukosetoleranz

- IGT (impaired glucose tolerance) für eine Nüchtern glukose im venösen Plasma nach 2-h-Wert (OGPT) ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

* Gelegenheitsblutglukose = zu jeder Tageszeit, ohne Beziehungen zu Mahlzeiten

** Nüchtern ist definiert durch eine Fastenperiode von wenigstens 8 Stunden

Screeningmaßnahmen beim Gesunden:

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 ≥ 27 kg/m)
- eine arterielle Hypertonie vorliegt (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg)
- eine Dyslipidämie mit HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl (0,9 mmol/l) und/oder Triglyzeriden ≥ 250 mg/dl (2,85 mmol/l) vorliegt
- eine arterielle Hypertonie vorliegt (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg)
- eine Dyslipidämie mit HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl (0,9 mmol/l) und/oder Triglyzeriden ≥ 250 mg/dl (2,85 mmol/l) vorliegt
- eine frühere Untersuchung eine gestörte Glukosetoleranz oder eine abnorme Nüchtern glukose ergeben hat

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.

Literatur zur Methodik

1. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ Gültigkeit bis 31.08.00. Köln: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, 1999
2. 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 1999;282(15):1458-65
3. 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 1995; 274.(7): 570-4
4. Klazinga N. Compliance with practice guidelines: clinical autonomy revisited. Health Policy 1994;28:51-66
5. 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

6. Referenzliste

1. Alberti KG. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? .Diabetes Res Clin Pract 1998a; 40 Suppl.; S3-8, **Evidenzklasse IV**
2. 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 1998b;15(7):539-553. **Evidenzklasse IV**
3. 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 1995;48(3):331-9. **Evidenzklasse IV**
4. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association, Inc. Ann Intern Med 1986;105(3):461., **Evidenzklasse IV**
5. American Diabetes Association. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997. Diabetes Care 1997;20(Suppl 1):S1-S70., **Evidenzklasse IV**
6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999 .<http://www.diabetes.org/DiabetesCare/Supplement1999> 1999; **Evidenzklasse IV**
7. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. Diabetes Care 2000;23. **Evidenzklasse IV**
8. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 .Diabet Med 1997; 14 Suppl 5.: S1-85, **Evidenzklasse IV**
9. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. Diabetes 1989; 38,(6): 784-792, **Evidenzklasse III**
10. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs .Diabetologia 1981; 20,(2): 87-93, **Evidenzklasse IV**
11. 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 1995; 38,(1): 86-96, **Evidenzklasse IIa**
12. Bjorkman O, Eriksson LS. Influence of a 60-hour fast on insulin-mediated splanchnic and peripheral glucose metabolism in humans. J Clin Invest 1985;76(1): 87-92. **Evidenzklasse IIb**
13. 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. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80,(12): 3739-43, **Evidenzklasse IIb**
14. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon 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 1997; 145,(7): 614-619, **Evidenzklasse IIb**

6. Referenzliste

15. 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* 1985; 45,(8): 741-51, **Evidenzklasse IIa**
16. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; 11,(12): 499-504, **Evidenzklasse IV**
17. Cousins L, Baxi L, Chez R, Coustan D, Gabbe S, Harris J, et al. Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):493-6. **Evidenzklasse IV**
18. 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* 1989;73(4):557-61., **Evidenzklasse III**
19. 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* 1993; 329,(14): 977-86, **Evidenzklasse IIb**
20. DECODE study group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? reanalysis of european epidemiological data. *BMJ* 1998; 317,(7155): 371-375, **Evidenzklasse III**
21. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14,(3): 173-194, **Evidenzklasse IV**
22. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Akt. Endokr.* 1992; 13,: 177-178, **Evidenzklasse IV**
23. Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH. Screening for NIDDM in non-pregnant adults. A review of principles, screening tests, and recommendations. *Diabetes Care* 1995; 18,(12): 1606-18, **Evidenzklasse III**
24. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA_{1c} levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20,(5): 785-91, **Evidenzklasse IIa**
25. 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* 1989; 321,(6): 337-43, **Evidenzklasse IIa**
26. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16(9):716-30. **Evidenzklasse IV**
27. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980; 1,(8183): 1373-6, **Evidenzklasse III**

28. Harris MI.Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues .Diabetes Care 1993; 16,(4): 642-52, **Evidenzklasse IIb**
29. 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 1996; 81,(7): 2559-63, **Evidenzklasse IIb**
30. 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 2000;342(5):301-7, **Evidenzklasse III**
31. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP.Diabetic ketoacidosis in a community-based population .Mayo Clin Proc 1980; 55,(2): 83-8, **Evidenzklasse III**
32. Kerner W.Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus .Deutsches Ärzteblatt 1998; 95,(49): 36-40, C-2216 - C-2220, **Evidenzklasse IV**
33. Kissebah A. Upper Body Obesity: Abnormalities in the metabolic profike and the androgenic /estrogenic Balance. Boston,1982, 359-374, **Evidenzklasse IV**
34. 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 1998; 116,(3): 297-303, **Evidenzklasse Ib**
35. Kuzuya T, Matsuda A.Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency .Diabetes Care 1997; 20,(2): 219-20, **Evidenzklasse IV**
36. 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 1993; 329,(27): 1988-1992, **Evidenzklasse III**
37. 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) 1992; 126,(6): 477-483, **Evidenzklasse Ib**
38. 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 1992; 340,(8825): 925-929, **Evidenzklasse III**
39. Martin S, Kolb H.Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ-1 .Diabetes und Stoffwechsel 1998; 7,: 17-24, **Evidenzklasse IV**
40. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC.Diagnosing diabetes mellitus--do we need new criteria? .Diabetologia 1997; 40,(3): 247-255, **Evidenzklasse IV**
41. 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 1994; 37,(6): 617-623, **Evidenzklasse III**

6. Referenzliste

42. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7, **Evidenzklasse IV**
43. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 1989; 130,(1): 112-121, **Evidenzklasse IIb**
44. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21(11):1803-6. **Evidenzklasse III**
45. 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* 1987; 30,(10): 763-768, **Evidenzklasse IIa**
46. Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma- glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980; 2,(8203): 1050-2, **Evidenzklasse IV**
47. 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* 1996; 334,(12): 777-83, **Evidenzklasse III**
48. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44.: 121-31, **Evidenzklasse IV**
49. Rett K, Wicklmayr M, Standl E. The metabolic syndrome. Pathophysiologic causes, diagnosis, therapy. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106,(24): 750-757, **Evidenzklasse IV**
50. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100(1):84-91. **Evidenzklasse IIb**
51. 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* 1997; 20,(2): 198-201, **Evidenzklasse III**
52. Standl E. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Clin Invest Med* 1995; 18,(4): 261-266, **Evidenzklasse IV**
53. Tillil H, Nick O, Köbberling J. Moderne Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus. *Z ärztl Fortbild (ZaeFQ)* 1998; 92.: 456-465, **Evidenzklasse IV**
54. Thomas L. Blutglucose. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose*. 5. überarb. u. erw. Aufl. ed. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998:134-141. **Evidenzklasse IV**
55. WHO Study Group. *Diabetes mellitus*. Geneva, 1985, **Evidenzklasse IV**
56. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee*. World Health Organ Tech Rep Ser 1965;310:1-44. **Evidenzklasse IV**
57. Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring? *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 1):1-8. **Evidenzklasse IV**

58. 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* 1996; 39,(12): 1505-1511, **Evidenzklasse III**

Appendix

Appendix 1

Gekürzter Katalog wesentlicher Suchbegriffe und -kriterien zur Literaturrecherche
(eine vollständige Auflistung erfolgt in dem angekündigten Methodikpapier)

Allgemeines :

Datenbanken:

- Cochrane
- Medline
- Embase

Begrenzung auf:

- Englisch
- Deutsch
- zeitlich unbegrenzt
- clinical trials (keine Tierversuche)

Allgemeines zu Publikationen:

- meta-analysen/ systematic reviews
- randomized controlled trial
- clinical trials
- guidelines

Appendix 2

Hauptsuchbegriffe:

Definition/Klassifikation

- diabet*
- insulin-dependent diabetes mellitus
 - IDDM
 - juvenile
 - type 1-diabetes
 - type I-diabetes
 - insulin secretory dysfunction
- non-insulin-dependent diabetes mellitus
 - NIDDM
 - type 2-diabetes
 - type II-diabetes
 - maturity-onset diabetes
- impaired glucose tolerance
 - syndrome X
 - insulin resistance
 - hyperinsulinaemia
 - hyperinsulinemia
 - metabolic syndrom*
 - plurimetabolic syndrom*
- glucose
 - utilization
- insulin sensitivity

Prävention

- prevention
 - type 1-diabetes
 - type 2- diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
- metabolic syndrom
 - syndrom x
- hypertension
- nephropathy
- renal disease
- neuropathy
- retinopathy
- diabetic foot
- coronary heart disease
 - CHD
- lipid disorders
- screening
 - primary
 - secondary

Epidemiologie des Diabetes mellitus

- type 1-diabetes
- type 2-diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
- study
 - germany
 - mortality
 - morbidity
 - microvascular
 - retinopathy
 - nephropathy
 - dialysis
 - macrovascular
 - myocardial infarction
 - coronary heart disease
 - CHD
 - stroke
 - cerebrovascular disease
 - peripheral vascular disease
 - macrovascular mortality
 - diabetic foot
 - amputation
 - neuropathy
- prevalence
- incidence
- risk factor
 - obesity

Patientenmanagement, -monitoring und Schulung

- diabetes mellitus
 - patient
 - education
 - self-treatment
- type 1-diabetes
- type 2-diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
- syndrome X
- management
- monitoring
- follow-up
- controlling
- documentation

Appendix 3

Hauptsuchbegriffe:

Intervention und Verlauf

- meta-analysis
- randomized controlled trial
- type 1-diabetes
- type 2-diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
 - treatment
 - goal
 - specific
 - tight control
 - hypoglycemia
 - benefit
 - intervention
 - therapy
 - care
 - inpatient
 - outpatient
 - ambulatory
 - management
 - quality managemen
 - dependent
 - outcome
 - survival
 - quality
 - complication
 - cardiovascular
 - arteriosclerosis
 - hypertension
 - (high) blood pressure
 - isolated systolic hypertension
 - angiopathy
 - peripheral vascular disease
 - arterial occlusive disease
 - (large) vessel disease
 - cerebrovascular
 - hyperinsulinemia
 - proteinuria
 - albuminuria
 - microalbuminuria
 - macroalbuminuria
 - weight gain
 - foot
 - syndrome

- disease
 - burning feet
 - ulcer
 - ulceration
 - amputation
 - neuroarthropathy
 - Charcot
 - neuropathy
 - polyneuropathy
 - metabolic
 - hyperglycaemia
 - ketosis
 - neuropathy
 - renal failure
 - end-stage
 - dialysis
 - renal insufficiency
 - chronic
 - nephropathy
 - kidney disease
 - glomerulonephritis
 - glomerular sclerosis
 - eye
 - retinopathy
 - proliferative
 - maculopathy
 - blindness
 - non-pharmacological therapy
 - best practice
 - recommendation
 - diet
 - nutrition
 - dietary guidelines
 - protein restriction
 - low-protein diet
 - physical
 - exercise
 - behavio(u)r
 - patient education
 - teaching program
 - education

• self-care	• neuropathy
• well being	• retinopathy
• training	• diabetic foot
• oral antidiabetic*	• coronary heart disease
• glucosidase inhibitor	• CHD
• acarbose	• lipid disorders
• biguanide	
• metformine	
• thiazolidinedione	
• troglitazone	
• sulfonylurea	
• tolbutamide	
• thiazolidinedione	
• glimepirid	
• glibenclamid	
• side effect*	
• weight gain	
• lactate acidosis	
• hypoglycemia	
• death	
• therapeutic strategy	
• medication	
• drug	
• pharmacological therapy	
• glucose	
• insulin	
• intensive	
• administration	
• side effect*	
• weight gain	
• pump	
• combination	
• oral antidiabetic and insulin	
• OAD and insulin	
• sulfonylurea and insulin	
• sulfonylurea and arcabose and metformine	
• metabolic syndrom	
• syndrom x	
• hypertension	
• nephropathy	
• renal disease	

Appendix 4

Hauptsuchbegriffe:

Diagnose

Typ-1- Diabetes

- diagnos*
- method
- criteria
 - physical examination
 - isle cell antibody*
 - body weight
 - glucose
 - urine
 - blood
 - preprandial
 - postprandial
 - glucose tolerance
 - bedtime
 - fasting
 - metabolism
 - glycated protein
 - glycated hemoglobin
 - HbA_{1c}
 - AGE (advanced glyated endproducts)
 - insulin
 - fasting
 - clamp test
- hypertension
 - blood pressure
- nephropathy
- renal disease
 - microalbuminuria
 - creatinine clearance
- neuropathy
- retinopathy
- diabetic foot
- coronary heart disease
 - CHD
- lipid disorders
 - lipoprotein
 - total lipoprotein
 - high density lipoprotein
 - low density lipoprotein
 - dyslipoproteinaemia
 - lipid

- dyslipidaemia
- cholesterol
 - hypercholesterolaemia
- triglyceride
 - hypertriglyceridaemia
- fatty acid

Typ-2- Diabetes

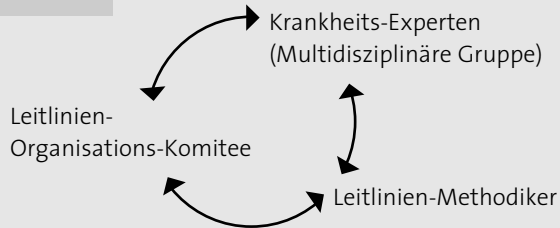
- diagnos*
- method
- criteria
- physical examination
 - body weight
 - glucose
 - urine
 - glucose
 - preprandial
 - postprandial
 - glucose tolerance
 - bedtime
 - fasting
 - metabolism
 - glycated protein
 - glycated hemoglobin
 - HbA_{1c}
 - AGE (advanced glyated endproducts)
- insulin
 - fasting
 - clamp test
- metabolic syndrom
 - syndrom x
- hypertension
 - blood pressure
- nephropathy
- renal disease
 - microalbuminuria
 - creatinine clearance
- neuropathy
- retinopathy
- diabetic foot
- coronary heart disease
 - CHD
- lipid disorders
 - lipoprotein
 - total lipoprotein
 - high density lipoprotein
 - low density lipoprotein
 - dyslipoproteinaemia

- lipid
 - dyslipidaemia
 - cholesterol
 - hypercholesterolaemia
 - triglyceride
 - hypertriglyceridaemia
 - fatty acid

Appendix 5

Methodik der Literatursuche

Basis



Literatursuche

Interdisziplinärer Konsens bezüglich definierter Suchstrategie einschließlich Deskriptoren

Hauptsuchverfahren

- Recherche der bereits verfügbaren Standarts, Leitlinien, Critical Pathway und sonstigen Empfehlungen
- Recherche anhand von relevanten Datenbanken mit Konsensermittelnden Suchbegriffen

Datenbanken

- Medline (PubMed®, Knowledge Finder®, HealthStar®)
- Embase
- Cochrane



Nebensuchverfahren

- Recherche der Referenzen in den oben genannten Standarts, Leitlinien, Critical Pathways und sonstigen Empfehlungen
- Hinweis auf relevante Literatur von Expertenkreisen

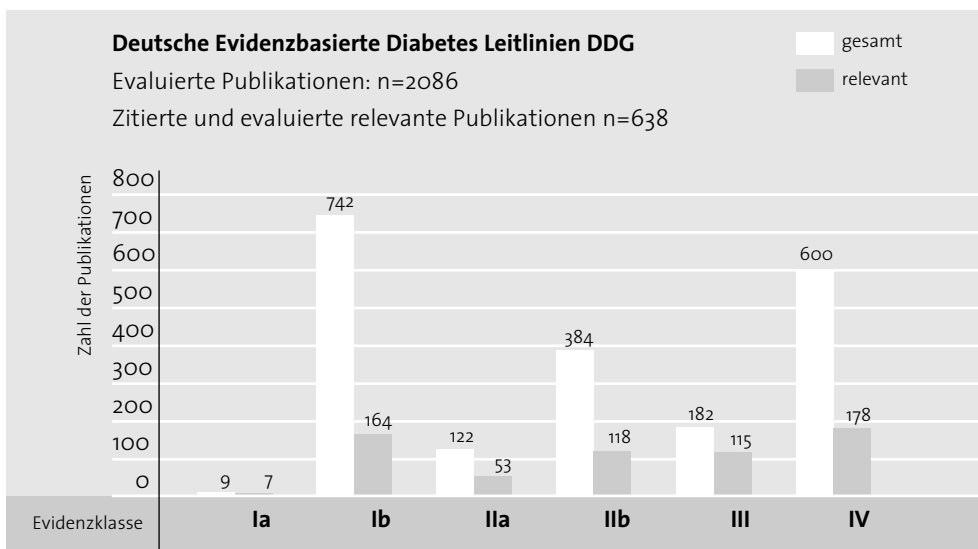
Weitere Quellen

- Leitliniendatenbanken
- Handsearching
- Expertenkontakte (laufende Studien)

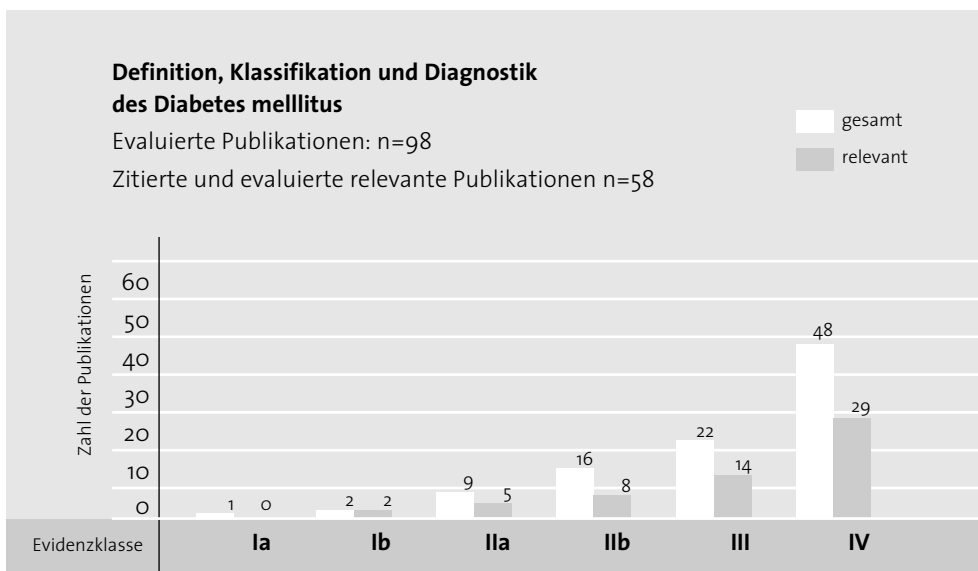


Ergebnis: Sichtung von ca. 5.200 Literaturstellen (Stand 10.12.2000)

Appendix 6a



Appendix 6b



Appendix 7

Auswirkung der Leitlinien-Entwicklungs-Charakteristika auf die Compliance				
(mod. nach Mitteilung von Ollenschläger, Helou, Lorenz, 2000; Cabana et al., 1999, Klazinga et al., 1994)				
Leitlinien-Typen	Charakteristika der Leitlinienentwicklung	Wissenschaftliche Legitimation	Politische Legitimation	Compliance
Experten-Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Gering	Gering
Evidenz-basierte Expertenleitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Gering	Hoch
Konsensus-Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Hoch	Gering
Evidenz-basierte Konsensus-Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Hoch	Hoch