

Wissenschaft und Fortbildung

Zur Diagnostik diabetischer Vorstadien

H. Förster

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt a.M.

Zusammenfassung:

Die Bedeutung der Toleranztests für die Diagnostik der diabetischen Vorstadien wird aus den pathophysiologischen Voraussetzungen abgeleitet. Die Methode der Wahl ist der einzeitige orale Glucosetoleranztest mit 100 g Glucose (oder Glucoseoligosacchariden). Dieses Verfahren erfaßt die wesentlichen physiologisch wichtigen Funktionen, was für den intravenösen Glucosetoleranztest und für den Tolbutamidtest nicht gilt. Gleichzeitig ist der orale Toleranztest am einfachsten durchzuführen. Lediglich bei Störungen im Gastrointestinalbereich kann der intravenöse Glucosetoleranztest angezeigt sein. Es gibt keine wichtige Indikation für den Tolbutamidtest.

Die verschiedenen Störmöglichkeiten sowie Fehlermöglichkeiten bei der Durchführung des Glucosetoleranztests werden besprochen.

Schlüsselwörter:

Diabetes mellitus – Glucosetoleranztest – Tolbutamidtest – Störmöglichkeiten und Fehlermöglichkeiten.

Summary:

The significance of the tolerance tests for the early diagnosis of diabetes mellitus is deduced from the patho-physiologic conditions. The method of choice is the oral glucose tolerance test with 100 g glucose (or glucose-oligosaccharides). This method accounts for all the essential physiologic functions. This is not the case for the intravenous test or for the tolbutamide test. Additionally, the oral test is very easy to perform. The intravenous test is indicated only in case of disorders in the gastro-intestinal area. There is no indication known for the tolbutamide test.

The different possibilities for disturbances or for mistakes in the performance of the oral glucose tolerance test are discussed.

Key words:

Diabetes mellitus – Glucose tolerance test – Tolbutamide-test – Disturbancies and mistakes.

Beim Diabetes mellitus liegt eine allgemeine Störung der Stoffwechselregulation vor (22, 27, 14, 20). Aus methodischen Gründen steht dabei im allgemeinen der Kohlenhydratstoffwechsel im Vordergrund, Bestimmungen des Blutzuckers und des Harnzuckers erwiesen sich seit jeher als besonders einfach.

Das manifeste Stadium des Diabetes mellitus bereitet somit keinerlei diagnostische Schwierigkeiten. Wesentlich schwieriger ist die Feststellung eines „latenten“ oder „chemischen“ Diabetes mellitus, d.h. einer Störung, welche lediglich bei einer nahrungsbedingten Stoffwechselbelastung zur Geltung kommen kann (5, 6, 10 – 12, 23).

A. Die diagnostischen Parameter

1. Blutzuckernüchternwert

Der geringe diagnostische Wert des Nüchternwertes ist auch heute vielfach noch nicht eindeutig erkannt worden. Rein theoretisch betrachtet hat der Nüchternwert den Vorteil eines „Basalwertes“ bei relativ einheitlichen Ausgangsbedingungen. Bei Verwendung von verhältnismäßig groben Kriterien (z. B. 8–10stündige Nahrungskarenz) sind gut reproduzierbare Resultate für den Nüchternwert zu erhalten (15, 16).

Bei hinreichend langem Fasten kann der „Nüchternwert“ allerdings weitgehend normalisiert sein, obwohl bereits ein stärker ausgeprägter manifester Diabetes mellitus vorliegt.

2. Postprandiale Bestimmungen

Eine einfache Möglichkeit, die Aussagekraft einer routinemäßigen Blutzuckerbestimmung zu erhöhen, bildet das Voranstellen einer Mahlzeit. Diese Testmahlzeit sollte relativ gut definiert werden, damit das Ergebnis der Untersuchung reproduziert werden kann (z. B. zwei Brötchen mit 20 g Butter und Marmelade). Ferner sollte ein relativ fester Zeitpunkt der Blutentnahme in Beziehung zur Nahrungszufuhr festgelegt werden. Dieser Zeitpunkt für die Glucosebestimmung sollte nicht zu früh liegen, die Nahrungszufuhr muß sich bereits auf den Gesamtstoffwechsel als „Störung“ der homöostatischen Mechanismen ausgewirkt haben können (9–12).

Bei Wahl eines zu späten Zeitpunktes könnte andererseits die dem System innewohnende Kraft zur Normalisierung bereits zur Geltung gekommen sein. Es ist daher zu empfehlen, die Blutzuckerbestimmung mindestens 90 bis allerspätestens 150 Minuten nach der Testmahlzeit vorzunehmen (zu empfehlen wären 120 Minuten). Die Aussagekraft der Harnzuckerbestimmung im „Nüchternharn“ (z. B. Morgenharn) ist ebenso wie die des Nüchternblutzuckers außerordentlich gering. Bei positivem Ausfall liegt allerdings mit Sicherheit eine stärker ausgeprägte Störung vor.

3. Toleranztest

a) Oraler Glucose-Toleranztest

Unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Gegebenheiten ergibt sich eigentlich zwingend die Forderung, die Glucose-Insulin-Homöostase in einem „Belastungstest“ oder „Toleranztest“ zu prüfen. Die vollen Regelvorgänge treten erst in Kraft, sobald eine „Störung“ des Systems in Form von Nahrungszufuhr einsetzt.

Bei einer Prüfung der Toleranz mittels eines Belastungstests sollte man daher zunächst einer weitgehenden

Tab. 1:

Glucosetoleranztest und Einteilung des Diabetes mellitus in verschiedene Stadien. Der Übergang zwischen den einzelnen Stadien ist fließend, die Abgrenzung immer willkürlich

Prädiabetes

Zustand vor Ausbruch der Erkrankung (nur retrospektiv zu diagnostizieren)

Nüchternblutzucker normal
Glucosetoleranztest normal

Subklinischer Diabetes (auch als latenter oder chemischer Diabetes bezeichnet)

Frühstadium mit bereits meßbaren Abweichungen von der Norm bei der Nahrungszufuhr

Nüchternblutzucker zumeist noch normal
Glucosetoleranztest pathologisch
Glukosurie nach Nahrungszufuhr möglich

Manifester (klinischer) Diabetes

Stärkere Abweichungen der Blutglucosekonzentration (auch im Nüchternzustand), Glukosurie mit Polyurie als Leitsymptom (klassische Diabetes-symptomatik)
Toleranztests sind in der Regel überflüssig

Nüchternblutzucker zumeist deutlich erhöht
Stärker ausgeprägte Glukosurie
Glucosetoleranztest immer stark pathologisch

Aufrechterhaltung der physiologischen Gegebenheiten den Vorrang geben.

Bei dieser Form des Toleranztests wurde der Weg der Nahrungszufuhr und damit der Modus des Nährstoffeinstroms in den Organismus beibehalten. Der Haupteinwand gegen den oralen Glucosetoleranztest ist dessen offenkundige Unempfindlichkeit und dessen anscheinende Abhängigkeit von vielen verschiedenen Faktoren (25). Dem ist entgegenzuhalten, daß die physiologischen Gegebenheiten am besten berücksichtigt werden. Die Bewertung ist in Tab. 1 dargestellt.

b) Intravenöse Glucosebelastung

Die intravenöse Glucoseapplikation hat den Vorteil einer relativ genauen und reproduzierbaren Festlegung der Versuchsbedingungen (5). Bei näherer Betrachtung stellen sich jedoch zahlreiche Nachteile des intravenösen Toleranztests heraus. Die in der Regel geübte rasche Injektion von größeren Mengen an Glucose führt zu einem sehr schnell erreichten maximalen Glucosewert. Nach der Beendigung der raschen Glucoseinjektion findet zwangsläufig eine Abnahme der Blutglucosekonzentration statt, auch ohne stärkere Einschaltung der Regelmechanismen. Bei dem üblichen intravenösen Toleranztest wird somit lediglich eine in ihrer physiologischen Wertigkeit gar nicht geklärte Teilfunktion des gesamten Regelkreises geprüft. Die Insulinsekretion ist daher deutlich geringer bei intravenöser Applikation gegenüber oraler Zufuhr der gleichen Menge Glucose (6, 23).

Tab. 2:

Durchführung der einzeitigen oralen Glucosebelastungsprobe

1. Patient soll sich wenigstens 3 Tage vor der Untersuchung kohlenhydratreich ernähren (etwa 250 g Kohlenhydrate pro Tag).
 2. Am Untersuchungstag Abnahme eines Nüchternblutzuckers.
 3. Anschließend erhält der Patient 100 g Glucose in 400 ml Wasser oder Tee (Dosierung bei Kindern: 2,0 g/kg Körpergewicht).
 4. Vier weitere Blutzuckerbestimmungen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten (Werte nach 30, 60 und 90 Minuten können entfallen).
- NB: Patient soll während des Tests nicht liegen und keine körperliche Arbeit verrichten. Ergebnisse bei stationären Patienten nur bedingt verwertbar.

Kriterien der einzeitigen oralen Glucosebelastungsprobe (Blutzuckerwerte: „wahre“ Glucose, Kapillarblut)

	Normal		Fraglich pathologisch		Pathologisch	
	mg/100 ml	mmol/l	mg/100 ml	mmol/l	mg/100 ml	mmol/l
1. 2-Stunden-Wert	<120	<6,7	121–140	6,8–7,8	>140	> 7,8
2. Maximalwert	<160	<8,9	161–200	9–11	>200	>11

NB: Der 2-Stunden-Wert ist wichtiger als der Maximalwert. Die Interpretation der Ergebnisse kann nur unter Berücksichtigung der Anamnese geschehen (Zweiterkrankungen? Medikamente?).

c) Intravenöse Dauerinfusion

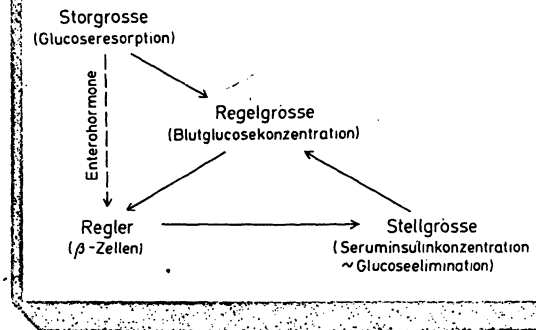
Eine Weiterentwicklung des intravenösen Toleranztestes ist die kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion (2, 3). Dabei wurde vorwiegend eine einstündige Dauerinfusion verwendet. Hierbei wird der Regelmechanismus wesentlich stärker gefordert als bei der Stoßinjektion.

B. Durchführung und Bewertung des Belastungstestes1. Orale Glucosetoleranztest

Beim einzeitigen, oralen Glucosetoleranztest hat sich die Dosis von 100 g Glucose pro Test inzwischen weitgehend durchgesetzt (Tab. 2). Wie auch umfangreiche Untersuchungen gezeigt haben, sind 50 g Glucose zu wenig, um eine ausreichende Störung der Regelvorgänge hervorzurufen (4, 10–12, 14, 26). Eine scheinbar genauere Dosierung nach kg Körpergewicht (oder kg Sollgewicht) oder nach Körperoberfläche ist bei Erwachsenen nicht erforderlich, lediglich bei Kindern wäre dies zu berücksichtigen (Dosierung z.B. 2 g/kg Körpergewicht).

Es wurden zahlreiche Versuche der Verbesserung der Aussagekraft des oralen Glucosetoleranztestes unternommen (7, 15, 17, 18, 26). In Anlehnung an die Doppelbelastung wurden ursprünglich mehrere Bestimmungen vorgenommen. Später kam als sechste

Abb. 1:

Vereinfachter Regelmechanismus der Blutglucosekonzentration

Bestimmung noch der 180-Minuten-Wert hinzu (1, 12, 14).

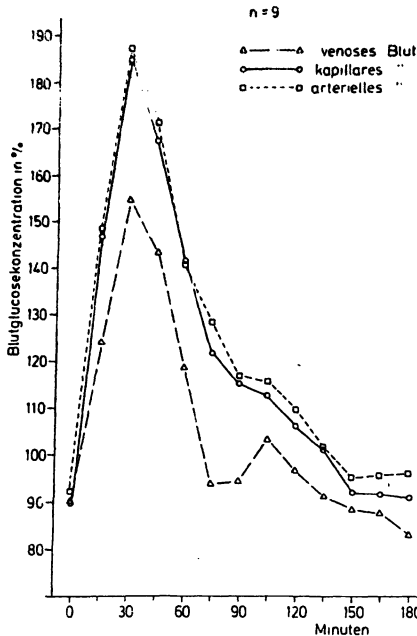
Die Aussagekraft der einzelnen Werte des Belastungstests kann aus den pathophysiologischen Bedingungen abgeleitet werden. Die späteren Werte sind danach in ihrer Aussagekraft auf jeden Fall höher einzustufen als die frühen Werte, sofern die Dosierung beim Toleranztest ausreichend war (d.h. 100 g Glucose). Der initiale Anstieg der Glucosekonzentration (Meßwert 30 Minuten) erfolgt noch teilweise unabhängig von der hormonellen Gegenregulation (Abb. 1). Die Unfähigkeit zur Normalisierung der Glucosekonzentration trotz weiteren Glucoseeinstroms kommt erst später zum Ausdruck. Die Abbildung zeigt, daß die Unterschiede in der Glucosekonzentration erst später als 30 Minuten deutlich werden. Die Insulinkonzentration steigt bei Patienten mit Übergewicht weiter an; die „metabolische Insulinresistenz“ der Übergewichtigen führt zu diesem anscheinend paradoxen Verhalten.

Um die Aussagekraft des Toleranztestes zu erhöhen, wurden die verschiedenen Einzelwerte zu einem neuen Summenwert zusammengezählt. Von einigen Untersuchern würde auch eine (je-nach Ansicht des Autors unterschiedliche) Wichtung der Einzelwerte vorgenommen (7, 15, 17, 18, 26).

Doch auch diese Verfahren haben sich offenbar wegen ihrer Komplexität nicht durchsetzen können. Der Vorteil gegenüber einer „einfacheren“ Auswertung ist zudem nicht eindeutig nachzuweisen. Die einfachste Möglichkeit bei der Bewertung des oralen Glucosetoleranztestes erscheint mir die Bestimmung des Nüchternwertes und des 120-Minuten-Wertes (Tab. 2) nach einer einzeitigen oralen Belastung mit 100 g Glucose (siehe auch 20). Dabei sollten allerdings nach Möglichkeit jeweils Doppelbestimmungen vorgenommen werden (mit Doppelentwürfen), um analytische Fehler und Abnahmefehler weitgehend zu eliminieren (9). Diese

Abb. 2:

Glucosekonzentration im Blut nach oraler Verabreichung von Glucose bei freiwilligen Versuchspersonen. Die Glucosebestimmung erfolgte zum gleichen Zeitpunkt im venösen, im kapillaren und im arteriellen Blut mit Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase



Doppelbestimmungen zu zwei festgelegten Zeitpunkten erscheinen mir erfolversprechender als die Aufsummierung von Einzelbestimmungen zu verschiedenen Zeitpunkten.

Die optimale Dosierung beim oralen Glucosetoleranztest ist aus den pathophysiologischen Grundlagen abzuleiten (siehe auch oben). Je höher die verwendete Glucosemenge ist, desto eher läßt sich die Störung der Glucose-Insulin-Homöostase feststellen. Die Dosierung von 100 g ist der Kompromiß zwischen dem Wünschenswerten und dem Machbaren. Bei Messung der Blutglucosekonzentration im Venenblut ist eine Normalisierung der Blutglucosekonzentration innerhalb von 90–120 Minuten festzustellen.

Dies ist unabhängig davon, ob 50 g, 100 oder 400 g Glucose verabreicht wurden (13). Bei Messung im Kapillarblut werden allerdings zu diesem Zeitpunkt noch deutlich höhere Blutglucosekonzentrationen festgestellt (Abb. 6).

Sehr wichtig im Zusammenhang mit der Durchführung des Tests ist auch, daß die Blutzuckerbestimmungen

beim oralen Toleranztest auf jeden Fall mit Kapillarblut vorgenommen werden. In Deutschland sind zumindest die Kriterien eindeutig auf Kapillarblut abgestimmt. Bei Verwendung von venösem Blut sind die Werte deutlich niedriger, da das Kapillarblut weitgehend dem arteriellen Blut entspricht (Abb. 7). Die Glucosekonzentration im Venenblut ist nach einer oralen Glucosebelastung in Abhängigkeit von dem Ort der Blutentnahme und vom Zeitpunkt der Bestimmung (geringe Konzentrationsdifferenz zu Beginn der Belastung!) verändert gegenüber dem Kapillarblut. Es besteht eine zeitabhängige Konzentrationsdifferenz, welche z.B. den pauschalen Abzug (z.B. 20 mg/100 ml) nicht möglich macht (Abb. 2).

Inzwischen werden die oralen Toleranztests häufig mit gegenüber Glucose besser verträglicher, teilabgebauter Stärke (sog. lösliche Stärke, engl. auch liquid glucose) durchgeführt. Diese Oligosaccharide werden vorwiegend direkt vor der Resorption der freigesetzten Glucose im Dünndarm gespalten, Pankreasenzyme sind dafür kaum erforderlich. Die Glucosetoleranztests fallen unter Berücksichtigung von zahlreichen Kriterien genauso aus wie mit Glucose (11). Die geschmackliche Qualität der Oligosaccharidlösungen ist jedoch wesentlich besser.

2. Intravenöse Glucosebelastung

Nach einer raschen intravenösen Injektion einer bestimmten Glucosemenge erfolgen mehrere venöse Glucoseentnahmen zu festgelegten Zeitpunkten (5). Für die Blutentnahmen ist eine genaue Einhaltung der Intervalle erforderlich (Tab. 3). Die zu den jeweiligen Zeitpunkten ermittelten Werte wurden früher semilogarithmisch aufgetragen und mittels einer graphischen Auswertung wurde die Neigung der Geraden ermittelt

Tab. 3:

Durchführung der intravenösen Glucosebelastung

1. Patient soll sich wenigstens 3 Tage vor der Untersuchung kohlenhydratreich ernähren (etwa 250 g Kohlenhydrate pro Tag).
2. Dem Patienten werden 0,6 g Glucose/kg Körpergewicht einer 20%igen Glucoselösung innerhalb von 5 Minuten i.v. injiziert.
3. Blutglucosebestimmungen sofort nach Beendigung der Glucoseinjektion sowie alle 4–8 Minuten, bis 60 Minuten.
4. Mathematische oder graphische Bestimmung der Regression zwischen \log Blutglucosekonzentration und der Zeit.

Kriterien der intravenösen Glucosebelastung
Blutzuckerwerte im Venenblut bestimmt

$$k = \frac{(\lg BG_0 - \lg BG_t) \times \ln 10}{t}$$

$$K\text{-Wert} = k \times 100$$

	Normal	Fraglich pathologisch	Pathologisch
K_G -Wert	1,2–2,2	1,0–1,2	<1,0
K_{GE} -Wert	2,5–5	1,7–2,5	<1,7

(5, 9). Die Verfügbarkeit von billigen und einfach zu bedienenden Rechnern sollte zu einer rein mathematischen Auswertung aller verfügbaren Werte führen.

3. Weitere Verfahren

Die wichtigste zusätzliche Maßnahme, um die Aussagekraft zu erhöhen, ist eine dem Test vorangehende Glucocorticoidapplikation (8). Hierdurch wird auch bei stoffwechselgesunden Personen ein sog. Stereoiddiabetes mit gestörter Glucosetoleranz erzeugt.

Da die Glucokortikoidapplikation sicherlich einen nicht unerheblichen zusätzlichen Eingriff in den Stoffwechsel des Patienten darstellt, haben derartige Tests keine besondere Bedeutung erlangt.

C. Indikationen für die einzelnen Verfahren

Der einfach durchzuführende, einzeitige orale Glucosetoleranztest mit 100 g Glucose sollte heute als Standardtest betrachtet werden (7, 9, 16, 22). Er ist bei Verdacht auf Diabetes mellitus in der Regel durchzuführen. Die Aussagekraft des oralen Glucosetoleranztests ist immer dann eingeschränkt oder verändert, wenn wesentliche Teilfunktionen ausgefallen sind (Tab. 4).

Unter diesen in Tab. 4 zusammengestellten Bedingungen kann ausnahmsweise der intravenöse Glucosetoleranztest vorgenommen werden. Doch sind die dabei erhaltenen Werte grundsätzlich mit besonderer Vorsicht zu interpretieren, da in manchen Fällen wegen der krankheitsbedingten Einschränkung der Nahrungszufuhr oder der Kohlenhydratzufuhr eine Art Hungerdiabetes vorliegen kann. Es ist hierbei ferner zu berücksichtigen, daß die normalen Ernährungsmöglichkeiten bei allen diesen Erkrankungen zumeist bereits deutlich verändert sind.

Eine geringfügig gestörte Glucosetoleranz hat also bei diesen Erkrankungen sicherlich keine wesentlichen therapeutischen Konsequenzen.

Bei der sehr seltenen Glucose-Galaktose-Malabsorption ist eine ernährungsbedingte Störung der Glucosetoleranz zu erwarten, da die Ernährung weitgehend kohlenhydratfrei (d.h. ketogen) sein muß. Bei ausgeprägter Malabsorption (z. B. Spätstadium der einheimi-

schen Sprue) ist ebenfalls mit einer verschlechterten Glucosetoleranz zu rechnen, da als Folge der Grunderkrankung schwerwiegende Ernährungsstörungen vorliegen.

Die genaue Abgrenzung der „hepatischen“ Glucoseverwertungsstörungen von „peripheren“ Glucoseverwertungsstörungen (z. B. durch gleichzeitige Anwendung verschiedener Testverfahren) ist nicht von praktischem Interesse; die therapeutischen Konsequenzen (nämlich eine diätetische Therapie) sind bei leichten Störungen infolge eines Leberparenchymschadens kaum unterschiedlich. Insofern ist eine genaue ätiologische Abgrenzung der Kohlenhydrattoleranzstörung für die Praxis in der Regel kaum erforderlich, bei leichten Störungen hepatischen Ursprungs sollte eine diätetische Therapie vorgenommen werden.

D. Voraussetzungen für die Durchführung von Toleranztest (Tab. 5)

1. Vorperiode und Zeitpunkt der Durchführung

Glucosetoleranztest sollten grundsätzlich ambulant vorgenommen werden. Durch mehrtägige Bettruhe wird der Ausfall des Glucosetoleranztests in der Regel

Tab. 5:

Allgemeine Störungen von Testverfahren zur Prüfung der Kohlenhydrattoleranz. (Wiederholung des Tests angezeigt)

1. Störung im Ablauf des Verfahrens:
zu geringe Glucosemenge (z. B. 50 g)
falsche Blutzuckerbestimmungsmethode (z. B. Teststreifen)
unsachgemäße Probenvorbereitung
falsche Blutentnahme (z. B. Venenblut, Serum)
falscher Zeitpunkt (z. B. Test am Nachmittag)
2. Störung der Grundvoraussetzungen:
fettreiche, kohlenhydratarme Ernährung
unzureichende Ernährung (Reduktionsdiät)
Nulldiät
Krankenhausaufenthalt (Bettruhe)
3. Störungen durch Medikamente:
Verslechterungen durch:
Steroide
Saluretika (Thiazide)
Antikonzeptiva (Östrogene)
(Schlafmittel, Sedativa, Tetracycline)
Verbesserungen durch:
orale Antidiabetika
Monoaminoxidaseinhibitoren
Salizylat
Gonadotropin
(Chrom, Reserpin, Coffein)
4. Störungen durch Erkrankungen (s. auch Tab. 4)
Hyperthyreoidismus
Hypothyreoidismus
Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium
Urämie
Anorexie

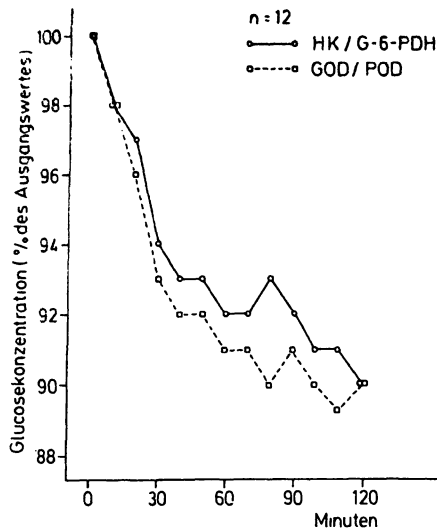
Tab. 4:

Bedingungen, welche die Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests unmöglich machen (u. U. sind intravenöse Toleranztest angezeigt)

Allgemeine Resorptionsstörungen (z. B. Sprue)
Gastroenteritis
Glucose/Galaktose – Malabsorption (hereditär)
Zustand nach Dünndarmresektion (z. B. zur Adipositas therapie)
Zustand nach Magenoperation (z. B. Vagotomie oder Teilresektion)

Abb. 3:

Veränderung der Glucosekonzentration im Serum durch Stehenlassen der Blutprobe. Zum angegebenen Zeitpunkt wurde das Serum enteiweißt



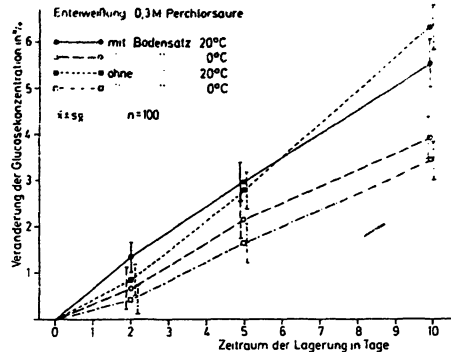
bereits deutlich verändert (7, 9, 15, 20). Unter diesen Bedingungen sollte kein Glucosetoleranztest mehr durchgeführt werden. Ein normaler Testausfall nach längerer Bettruhe kann allerdings zum Ausschluß der Diagnose Diabetes mellitus verwertet werden. Natürlich ist ein Glucosetoleranztest auch während einer Reduktionsdiät unsinnig. Auch eine vorangehende größere körperliche Belastung (z. B. Hochgebirgstour am Vortag) schafft keine idealen Voraussetzungen für eine Prüfung der Glucosetoleranz. Der Proband sollte die dem Toleranztest vorangegangenen drei Tage unter für ihn „normalen“ Bedingungen verbracht haben. Bei einem der heute seltenen körperlichen Schwerarbeiter sollte der Toleranztest daher keinesfalls am Montag, sondern frühestens am Mittwoch oder Donnerstag durchgeführt werden. Die Ernährung an den vorangehenden Tagen sollte „kohlenhydratreich“ sein (mindestens 50 Energieprozent Kohlenhydrate). Im Zweifelsfall sollte empfohlen werden, mehr Kohlenhydrate zuzuführen als üblich. Keinesfalls sollte am Vortag eine überreichliche Nahrungszufuhr stattgefunden haben, insbesondere sollte auf eine mengenmäßige Beschränkung der Abendmahlzeit (kein opulentes Festessen) hingewiesen werden.

Auf das Erfordernis der Durchführung am frühen Vormittag (Beginn zwischen 8 Uhr und 9 Uhr) war bereits hingewiesen worden.

Abb. 4:

Veränderung der Glucosekonzentration in Prozent des Ausgangswertes durch Lagerung des enteiweißten Untersuchungsmaterials

Glucosebestimmung mit Hexokinase/ Glucose-6-phosphatdehydrogenase



2. Störungen durch Medikamente

Da zahlreiche Medikamente das Testergebnis beeinflussen können, wäre eigentlich zu fordern, daß grundsätzlich drei Tage vor dem oralen Glucosetoleranztest alle Medikamente abgesetzt werden sollten (7, 20). Dies ist jedoch bei zahlreichen Patienten nur mit größeren Schwierigkeiten möglich. Auf jeden Fall sollten die Patienten nach den verwendeten Medikamenten befragt werden. Einige Medikamente können eine Verschlechterung, in sehr seltenen Ausnahmen eine Verbesserung der Glucosetoleranz hervorrufen (7, 9, 25) (Tab. 6). Während der Behandlung mit oralen Antidiabetika kann ein Glucosetoleranztest natürlich nicht durchgeführt werden, es ist sinnlos, die „Verbesserung“ der Glucosetoleranz durch die medikamentöse Behandlung bei einem Patienten mit Diabetes mellitus zu überprüfen. Orale Antidiabetika müssen dementsprechend grundsätzlich mehrere Wochen vor der Durchführung des Toleranztests abgesetzt werden (7, 20).

3. Bedeutung der verschiedenen Blutzucker-Nachweismethoden und Entnahmetechniken

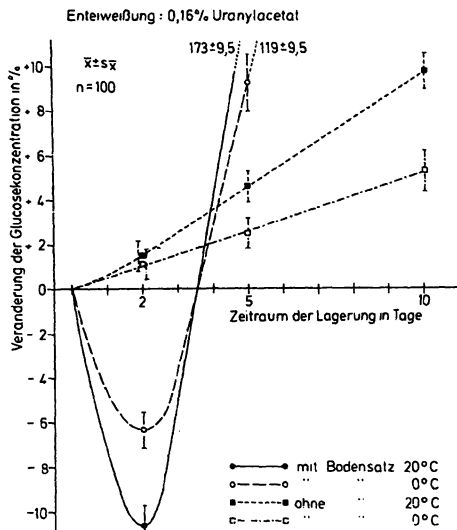
Die Blutentnahmen während des Tests sollen den aufgestellten Kriterien (z. B. Zeitpunkt, sofortige Enteiweißung) entsprechen. Beim oralen Glucosetoleranztest basiert die Auswertung grundsätzlich auf der Verwendung von Kapillarblut. Der intravenöse Glucosetoleranztest wird hingegen mit venösem Blut durchgeführt.

Die Glucosekonzentration im Venenblut ist nicht mit der des Kapillarblutes gleichzusetzen (Abb. 2).

Abb. 5:

Veränderung der Glucosekonzentration in Prozent des Ausgangswertes durch Lagerung des enteweißten Untersuchungsmaterials

Glucosebestimmung mit GOD/POD

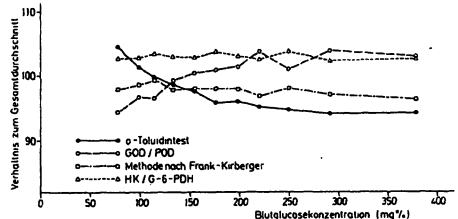


zum Nachweis der „wahren Glucose“ verwendet werden, dabei sind die enzymatischen Methoden vorzuziehen (7, 9).

Bei Verwendung von Glucoseoxydasemethoden sind zahlreiche Störungen (z.B. durch Harnsäure) zu beachten (7, 24). Die systematischen Fehler bei einem Vergleich der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der wahren Glucose können erheblich sein (Abb. 6). Sogar unterschiedliche Entweißungsverfahren bei gleichem Bestimmungsverfahren können stärkere Abweichungen hervorrufen. Es sollte angeregt werden, die Analysenverfahren mit anzugeben.

Abb. 6:

Vergleich von 4 verschiedenen Blutzuckerbestimmungsmethoden. Es wurden jeweils 1064 Einzelbestimmungen nebeneinander durchgeführt



Die Glucosebestimmung erfolgt bei Entnahme von Venenblut häufig auch im Serum.

Serumbestimmungen von Glucose sind jedoch immer schwierig zu interpretieren, da die Erythrozyten auch nach dem Gerinnen noch weiterhin glykolytisch aktiv sind, die aktuelle Blutglucosekonzentration ist dementsprechend eine Funktion des Zeitpunktes der Bestimmung (Abb. 3). Sogar bei Zusatz von Glykolysehemmern kann die Glykolyse weiterlaufen, wie eigene Beobachtungen gezeigt haben. Ein weiterer wichtiger Einwand gegen die „Serumglucosekonzentration“ als Meßgröße für die Auswertung eines Toleranztests ist die unsichere Beziehung zur Blutglucosekonzentration. Bislang ist es nicht einmal gelungen, allgemein verbindliche Umrechnungsfaktoren festzulegen (siehe bei 7, 9).

Wichtig ist auch die Bestimmung der Glucosekonzentration möglichst noch am gleichen Tag, selbst nach Enteweißung. Die Blutglucosekonzentration zeigt in Abhängigkeit vom Testverfahren systematische Veränderungen, wenn die Proben zu lange aufbewahrt werden (Abb. 4 und Abb. 5).

Auch die Wahl der Methode für die Glucosebestimmung kann einen Einfluß auf den Ausgang des Tests haben. Heute sollten nur noch spezifische Methoden

E. Auswertung der Toleranztests (Tab. 1)

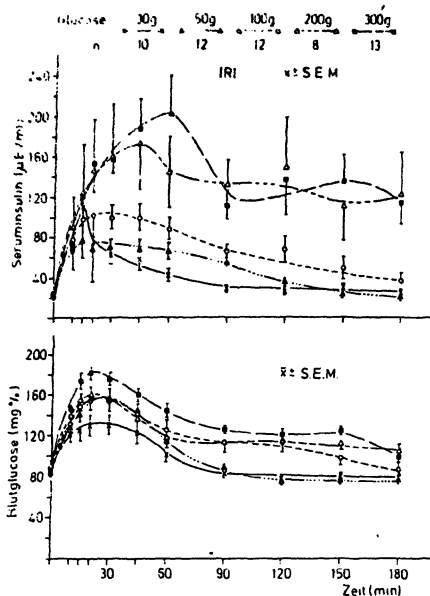
Es sollte nochmals vorangestellt werden, daß der Übergang vom Normalen zum Pathologischen fließend sein muß. „Harte“ Grenzwerte sind daher völlig unsinnig.

Die Kriterien bei den jeweiligen Tests erlauben in der Regel eine Einteilung in: stoffwechselgesund, fraglich pathologisch und wahrscheinlich zuckerkrank. Bei begründetem Verdacht auf Vorliegen eines Diabetes mellitus (z.B. bei gesicherter postprandialer Glucosurie) sollte der Test bei noch normalem Ausfall auf jeden Fall wiederholt werden. Auch wenn ein Laborfehler wegen entsprechender Qualitätskontrollen weitgehend unwahrscheinlich ist, sollte ein Enteweißungsfehler, ein Entnahmefehler (bes. bei Kapillarblut) oder irgendeine andere Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Die sicherlich beste und zweckmäßigste „Qualitätskontrolle“ wäre die gelegentliche Durchführung von Toleranztests bei sicher stoffwechselgesunden Probanden. Doch diese Anregung ist wohl nur in den seltensten Fällen zu realisieren.

Bei einem Wert im fraglich pathologischen Bereich ist der Toleranztest in jedem Fall im Abstand von Wochen zu wiederholen. Dabei ist in der Regel bereits eine diätetische Therapie angezeigt. Werden bei der Wiederholung des Tests erneut fraglich pathologische Werte

Abb. 7:

Verhalten des Seruminsulins (IRI) und der kapillaren Glucosekonzentration bei jungen, stoffwechselfähigen Versuchspersonen nach oraler Verabreichung verschiedener Glucosemengen



erhalten, so sollte der Patient auf jeden Fall prophylaktisch mit Diät behandelt werden und der Test später nochmals überprüft werden. Bei Vorliegen einer Fettsucht kann bereits eine Normalisierung des Körpergewichtes eine wesentliche Verbesserung bringen (9, 20). Auch bei pathologischem Testausfall und weitgehend normalem Nüchternwert (d. h. unter 110 mg/100 ml) sollte unbedingt zunächst der Versuch einer Behandlung mit Diät allein – eventuell mit Reduktionsdiät – gemacht werden und der Test nach Wochen bis Monaten wiederholt werden. Dabei müßten vorher die eventuell verwendeten Antidiabetika abgesetzt werden (wenigstens 2–3 Wochen vor dem Test). Ein Tagesprofil unter üblicher Nahrungszufuhr wäre zu empfehlen, sofern beim Toleranztest wesentlich überhöhte Werte erreicht werden (z. B. Stundenwert über 200 mg/100 ml). Bei weitgehend normalem Nüchternwert ist es nur in den seltensten Fällen erforderlich, die Störung zusätzlich zur Diät auch noch mit Medikamenten zu behandeln. Trotzdem ist wegen der immer möglichen Verschlechterung (besonders bei jüngeren Patienten gegeben) eine ständige und regelmäßige Überwachung erforderlich. Die im Vordergrund stehende Maßnahme bei geringgradig gestörtem Glucosetoleranztest ist die Normalisierung des Körpergewichtes, dies sollte grundsätzlich beachtet werden.

Schrifttum

1. CASTRO A., SCOTT, J. B., GRETTE, D. P., MACFARLANE, D., BAILEY, R. E.: Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose loads during three hour oral glucose tolerance tests. *Diabetes* 19, 842 (1970).
2. CERASI, E., LUFT, R.: Plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta endocr.* 55, 278 (1967).
3. CERASI, E., LUFT, R.: The occurrence of low insulin response to glucose infusion in children. *Diabetologia* 6, 85 (1970).
4. CHANDALIA, H. B., BOSHELL, B. R.: Diagnosis of diabetes: the size and nature of carbohydrate load. *Diabetes* 19, 863 (1970).
5. Conard, V., FRANCKSON, J. R. M., BASTENIE, P. A., KESTENS, J., KOVACS, L.: Étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un Coefficient d'assimilation glucidique. *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 277 (1953).
6. ELRICK, H., STIMMLER, L., HLAD, C. J., ARAI, Y.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J. clin. Endocr.* 24, 1076 (1964).
7. ENGELHARDT, A.: Die Diagnostik des Diabetes mellitus, in: *Handbuch Innere Medizin* (Hrsg.: K. Oberdisse), Bd. 7/2A, S. 721. Springer-Verlag, Berlin 1975.
8. FAJANS, S. S., CONN, J. W.: Approach to prediction of diabetes mellitus by modification of glucose tolerance test with cortisone. *Diabetes* 3, 296 (1964).
9. FÖRSTER, H.: Laboratoriumsuntersuchungen bei Diabetes mellitus, in: *Diabetologie in Klinik und Praxis* (H. Mehnert und K. Schöffling, Hrsg.), S. 77. Thieme, Stuttgart 1974.
10. FÖRSTER, H.: Dosage in oral glucose tolerance tests, in: *Diabetes Epidemiologie in Europe*, H. Gutschke and H. D. Holler eds., p. 43. Thieme, Stuttgart 1975.
11. FÖRSTER, H., HASLBECK, M., GESER, C. A., MEHNERT, H.: Blutglucose und Seruminsulin nach oraler Applikation von Glucose und Stärkesirup in unterschiedlicher Dosierung. *Diabetologia* 6, 482 (1970).
12. FÖRSTER, H., HASLBECK, M., MEHNERT, H.: Metabolic studies following the oral ingestion of different doses of glucose. *Diabetes* 21, 1102 (1972).
13. FÖRSTER, H., MEHNERT, H.: Kohlenhydratstoffwechsel, in: *Klinische Pathophysiologie*, H. Siegenthaler (Hrsg.), 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1975.
14. FÖRSTER, H., SCHULZ, F., SCHÖFFLING, K., HASLBECK, M., MEHNERT, H.: Frühzeitige Diagnostik der Diabetischen Stoffwechselstörung. *Dtsch. Ärzteblatt* 71, 1679 (1974).
15. GUTSCHE, H.: Untersuchungen zur Diabetes Früherkennung und zum prophylaktischen Wert einer einjährigen Behandlung subklinischer Diabetiker mit Bufornin und Glykodiadin. *Habilitationsschrift*, Berlin 1971.
16. GUTSCHE, H., HOLLER, H. D. (Hrsg.): *Diabetes Epidemiologie Europa*. Thieme, Stuttgart 1975.
17. KNUSSMANN, R.: Pooling of blood sugar values at various times in the oral glucose tolerance test with a discriminant analysis. *Diabetologia* 7, 463 (1971).
18. KÖBBERLING, J., CREUTZFELDT, W.: Comparison of different methods for the evaluation of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 19, 870 (1970).
19. LANGE, H. J., KNICK, H.: Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamid-Tests. *Klin. Wschr.* 43, 215 (1965).
20. MEHNERT, H.: Diagnose und Differentialdiagnose des Diabetes mellitus, in: *Diabetologie in Klinik und Praxis* (H. Mehnert und K. Schöffling, Hrsg.), S. 131. Thieme, Stuttgart 1974.
21. MEHNERT, H., FÖRSTER, H.: Untersuchungen über den Mechanismus der Magenentleerung bei Mensch und Ratte nach oraler Applikation verschiedener Zucker. *Diabetologia* 4, 25 (1968).
22. MEHNERT, H., SCHÖFFLING, K. (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart 1974.
23. PERLEY, M. J., KIPNIS, D. M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. clin. Invest.* 46, 1954 (1967).
24. SCHLAEGER, R., STUHLMANN, I., KATTERMANN, K.: Einfluß des Entweißungsmittels auf die Blutzuckerbestimmung mit der Glucoseoxydase-Perid-Methode. *Z. klin. Chem.* 9, 810 (1971).
25. SCRIBA, P. C., SCHÄRZ, K., HOFMANN, G. G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 753 (1966).
26. TEUSCHER, A., RICHTERICH, R.: Neue Schweizerische Richtlinien zur Diagnose des Diabetes mellitus. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 345, 390 (1971).
27. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., HALES, C. N., NEWSHOLME, E. A.: The glucose-fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* i: 366 (1971).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Förster
Zentrum d. Biol. Chemie
der Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt

