

**GESUNDHEIT ÖSTERREICH GMBH
GESCHÄFTSBEREICH BIQG**



EFFEKTIVITÄT UND EFFIZIENZ EINES DIABETES-TYP-2-SCREENINGS

**IM AUFTRAG DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR GESUNDHEIT**

Gesundheit Österreich GmbH
Geschäftsbereich BIQG



Effektivität und Effizienz eines Diabetes-Typ-2-Screenings

Autorinnen

Barbara Fröschl

Sophie Brunner-Ziegler

Cora Hiebinger

Katerina Vrtikapa

Externe Begutachtung

Bernhard Ludvik

Wien, Juli 2010

Im Auftrag des
Bundesministeriums für Gesundheit

ISBN: 13 978-3-85159-147-7

Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG, A-1010 Wien, Stubenring 6,
Telefon: +43 1 515 61-150, Fax: +43 1 513 84 72, E-Mail: barbara.froeschl@goeg.at

Der Umwelt zuliebe: Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne technische
Aufheller hergestellt.

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Glossar	XI
Kurzfassung.....	1
1 Hintergrund.....	7
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	7
1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	8
1.2.1 Klinisch-epidemiologische Informationen	8
1.2.2 Screening.....	14
1.2.3 Aktuelle Lage und Empfehlungen bzgl. DMT2-Screening für Österreich.....	19
1.2.4 Gesundheitsökonomische Informationen	20
2 Forschungsfragen	21
3 Methodik.....	22
3.1 Suchstrategie und Datenquellen.....	22
3.2 Selektionskriterien.....	22
3.2.1 Erstselektion	22
3.2.2 Zweitselektion	24
3.3 Bewertung der Studienqualität.....	26
3.3.1 Medizinische Volltexte	26
3.3.2 Ökonomische Volltexte	27
3.4 Datenextraktion und Datensynthese.....	28
3.4.1 Medizinische Volltexte	28
3.5 Reviewprozess.....	29
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Ergebnisse der Literatursuche	30
4.1.1 Erstselektion	30
4.1.2 Zweitselektion	30
4.1.3 Handsuche.....	30
4.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses und resultierender Studienpool	30
4.2 Ergebnisse der medizinischen Studien.....	31
4.2.1 Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Screening-Tests.....	31
4.2.2 Primärstudien zu Screening-Tests	32
4.2.3 Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Fragebögen und Risiko-Scores	49
4.2.4 Primärstudien zu Fragebögen und Risiko-Scores.....	52

4.2.5	Primärstudien zur Effektivität von Screenings	66
4.3	Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise hinsichtlich der ökonomischen Ergebnisse	82
5	Diskussion	83
6	Zusammenfassung und Empfehlungen	88
7	Literaturverzeichnis	90
8	Anhang	100
8.1	Datenbanken	100
8.2	Suchstrategie	100
8.3	Tabellen zur medizinischen Bewertung	105
8.3.1	Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Screening-Tests	105
8.3.2	Primärstudien zu Screening-Tests	106
8.3.3	Primärstudien zu Fragebögen und Risiko-Scores	119
8.3.4	Primärstudien zur Effektivität von Screenings	135
8.3.5	Tabellen für die Qualitätsbewertung	150
8.4	Darlegung von Interessenkonflikten	154
8.5	Ausgeschlossene Literatur	154

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2	9
Tabelle 1.2:	Diagnosekriterien der ADA und WHO	18
Tabelle 3.1:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts	22
Tabelle 3.2:	Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte.....	24
Tabelle 3.3:	Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte	25
Tabelle 4.1:	Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Diabetes Typ 2 mittels unterschiedlicher HbA1c- und FPG-Grenzwerte	32
Tabelle 4.2:	Bewertete Primärstudien zu Screening-Tests	33
Tabelle 4.3:	Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher FPG-Grenzwerte für die Diagnose von mittels 2hPG-Messung identifiziertem Diabetes/IGT	34
Tabelle 4.4:	Sensitivität und Spezifität von FPG- und HbA1c-Werten für die Diagnose von Diabetes bzw. IGT/IFG	35
Tabelle 4.5:	Sensitivität und Spezifität für unterschiedliche FPG-Grenzwerte bei normal- und übergewichtigen Personen	36
Tabelle 4.6:	Sensitivität und Spezifität für FBG-Werte zur Identifizierung von IGT.....	37
Tabelle 4.7:	Sensitivität und Spezifität von HbA1c- und FPG-Messwerten für die Diagnose von Diabetes mellitus.....	38
Tabelle 4.8:	Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Diabetes bzw. IGT mittels FPG- oder HbA1c-Werten	39
Tabelle 4.9:	Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung von IGT bei Risikopersonen mittels unterschiedlicher FPG- und HbA1c-Grenzwerte bzw. Kombination	40
Tabelle 4.10:	Sensitivität und Spezifität für FCG-, HbA1c-, FRA-Bestimmungen und das multiple Regressionsmodell [FCG + 0,2 FRA] für die Identifizierung von IGT bzw. IFG oder Diabetes	41
Tabelle 4.11:	Sensitivität von FPG- und HbA1c-Messwerten für die Diagnose von Diabetes.....	43
Tabelle 4.12:	Sensitivität und Spezifität der Diagnose von Diabetes bzw. IGT/IFG mittels FPG-Werten	44
Tabelle 4.13:	Sensitivität und Spezifität der Identifikation von 2hPG > 11,1 mmol/l mittels FPG-Wert bei unterschiedlichen Gewichtsklassen.....	46
Tabelle 4.14:	Übersicht über Ergebnisse der Primärstudien zu einzelnen biochemischen Screening-Tests.....	46
Tabelle 4.15:	Kriterien zur Bestimmung eines pathologischen Nüchternglukosestoffwechsels	79
Tabelle 8.1:	Suchstrategie	100
Tabelle 8.2:	Benett et al. (2006)	105
Tabelle 8.3:	Sainaghi (2007).....	106
Tabelle 8.4:	Schmidt et al. (2003).....	107
Tabelle 8.5:	Carnevale Schianca et al. (2003)	109

Tabelle 8.6:	Jesudason et al. (2003)	110
Tabelle 8.7:	Mannucci et al. (2003)	111
Tabelle 8.8:	Saydah et al. (2002)	112
Tabelle 8.9:	Herdzik et al. (2002)	113
Tabelle 8.10:	Perry et al. (2001)	114
Tabelle 8.11:	Drzewoski und Czupryniak (2001).....	115
Tabelle 8.12:	Resnick et al. (2000).....	116
Tabelle 8.13:	DECODE study group (1999)	118
Tabelle 8.14:	Cabrera et al. (2008).....	119
Tabelle 8.15:	Schulze et al. (2008).....	120
Tabelle 8.16:	Bergmann et al. (2007)	121
Tabelle 8.17:	Simmons et al. (2007).....	122
Tabelle 8.18:	Balkau et al. (2006).....	123
Tabelle 8.19:	Tabelle: Harding et al. (2006)	124
Tabelle 8.20:	Tabelle: Hariri et al. (2006)	125
Tabelle 8.21:	Tabelle: Hariri et al. (2006)	126
Tabelle 8.22:	Norberg et al. (2006).....	127
Tabelle 8.23:	Rathman et al. (2005)	129
Tabelle 8.24:	Saaristo et al. (2005)	130
Tabelle 8.25:	Park et al. (2002)	131
Tabelle 8.26:	Spijkerman et al. (2002a).....	132
Tabelle 8.27:	Spijkerman et al.(2002b).....	133
Tabelle 8.28:	Griffin et al. (2000)	134
Tabelle 8.29:	Janssen et al. (2007)	135
Tabelle 8.30:	Cogneau et al. (2006)	136
Tabelle 8.31:	Hersberger et al. (2006).....	137
Tabelle 8.32:	Scherbaum al. (2006)	138
Tabelle 8.33:	SeSene et al. (2006).....	138
Tabelle 8.34:	Franciosi et al. (2005)	139
Tabelle 8.35:	George et al. (2005).....	140
Tabelle 8.36:	Colagiuri et al. (2004)	141
Tabelle 8.37:	Christensen et al. (2004)	142
Tabelle 8.38:	Greaves et al. (2004)	143
Tabelle 8.39:	Smith et al. (2003).....	144
Tabelle 8.40:	Aoun und Johnson (2002)	145

Tabelle 8.41:	Buysschaert et al. (2001).....	145
Tabelle 8.42:	Lawrence et al. (2001).....	146
Tabelle 8.43:	Lidfeldt et al. (2001).....	147
Tabelle 8.44:	Hofer et al. (2000).....	148
Tabelle 8.45:	Breidert et al. (1998).....	149
Tabelle 8.46:	Tests.....	150
Tabelle 8.47:	Fragebögen und Risiko-Scores.....	151
Tabelle 8.48:	Effektivität von Screening.....	152
Tabelle 8.49:	In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (sortiert nach Ausschlussgrund)...	154

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Medikamentöse Therapie des DMT2.....	10
Abbildung 4.1: Darstellung des Selektionsprozesses.....	31

Abkürzungsverzeichnis

2hBG	Postprandiale Glukose in Blutserum nach zweistündiger Verdauungsphase von 75 g Glukose (2 hour blood glucose)
2hCBG	Postprandiale Glukose nach zweistündiger Verdauungsphase von 75 g Glukose (2 hour postload glucose) in kapillärem Blut
2hPG	Postprandiale Glukose nach zweistündiger Verdauungsphase von 75 g Glukose (2 hour postload glucose)
ADA	American Diabetes Association
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (Area under curve)
BIQG	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index (kg/m^2)
DM	Diabetes mellitus
DMT1/2	Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
FBG	Nüchternglukose in Blutserum (Fasting blood glucose)
FCG	Kapillare Nüchternglukose (Fasting capillary glucose)
FPG	Nüchternglukose (Fasting plasma glucose)
Frau	Fruktosamin
IFG	Gestörte Nüchternglukose (Impaired fasting glucose)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance)
IU	International unit, dt.: internationale Einheit
IPH	Isolierte postprandiale Hyperglykämie
mm Hg	Millimeter Hydrargyrum (Druckeinheit)
NNS	Number needed to screen – repräsentiert die Anzahl der Personen, die gescreent werden müssen, um einen Todesfall oder ein unerwünschtes Ereignis zu vermeiden
NNT	Number needed to treat to prevent one new case of disease – repräsentiert den potenziellen Nutzen einer Präventionsmaßnahme für das Individuum

NPV	Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, welche richtig-falsch diagnostiziert wurden
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAF	Population attributable fraction – Anteil an untersuchten Fällen, bei denen ein Risikofaktor oder eine Kombination von Risikofaktoren nachgewiesen werden kann
PPV	Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, welche richtig-positiv diagnostiziert wurden
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung (standard deviation)
T	Test
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHR	Taille-Hüft-Verhältnis (Waist hip ratio)

Glossar

Azidose	Störung im Säure-Basen-Haushalt mit Abfall des arteriellen pH-Werts unter 7,36
(Blut-)Glukose	Blutzucker
Case-finding	Screening im Rahmen eines nicht mit der zu screenenden Erkrankung im Zusammenhang stehenden Arztbesuches
Direkte Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt, zum Beispiel für ambulante und stationäre Leistungen, für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel oder für häusliche Pflege und Hilfe
Effektivität	Grad für das Erreichen eines bestimmten therapeutischen Outcome in einer allgemeinen Patientenpopulation, die eine bestimmte Behandlung unter tatsächlichen oder durchschnittlichen Gebrauchsbedingungen im Falle einer bestimmten medizinischen Fragestellung erhält
Effizienz	Als effizient wird jene Alternative bezeichnet, die bei einem vorgegebenen Mitteleinsatz den höchsten Zielerreichungsgrad erlangt oder die bei einem vorgegebenen Ziel die geringsten Mittel benötigt (Minimal- bzw. Maximalprinzip). Die Effizienz beinhaltet die Gegenüberstellung von Kosten (Miteinsatz) und Nutzen (medizinischer Output) im Gegensatz zur Effektivität.
Blut-/Plasmaglukose	Blut-/Plasmazucker.
HbA1c	Die Bindung von Glukose an Eiweißstoffe wird Glykierung genannt. Da auch in den roten Blutkörperchen Glukose vorhanden ist, kann sich der Blutzucker an dort vorhandenes Hämoglobin binden. So entsteht Hämoglobin A1c, kurz HbA1c. Die Bestimmung von HbA1c im Blut dient der Langzeitkontrolle und der Einschätzung des Risikos von Langzeitschäden bei Diabetikern.
IFG	Impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchternglukose: Vorstufe eines Diabetes mellitus (Glukosewerte je nach Diagnosekriterien der ADA und WHO; vgl. Tabelle 1.2)
IGT	Impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz: Vorstufe eines Diabetes mellitus (Glukosewerte je nach Diagnosekriterien der ADA und WHO; vgl. Tabelle 1.2)
Ikterus	Jaundice (engl.), icterus (lat.) – Gelbsucht: hell- bis dunkelgelbe Hautfarbe infolge Übertritts von Gallenbestandteilen (Bilirubin und Gallnesäuren) ins Blut und die Haut, Conjunctiva bulbi und das übrige Körpergewebe

Insulinresistenz	Ineffiziente Interaktion zwischen Insulin und Insulinrezeptor; Stoffwechselzustand mit hohen Insulinwerten trotz normaler oder erhöhter Blutzuckerkonzentration
Ketoazidose	Durch Ketonkörper verursachte metabolische Azidose
Likelihood Ratio	Die Likelihood Ratio gibt an, um wie viel mal häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit Erkrankung vorkommt im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung
Nüchternglukose	Bei Verdacht auf Vorliegen eines Diabetes mellitus wird der Blutzuckerwert im Nüchternzustand (definiert durch eine Fastenperiode von wenigstens acht Stunden) gemessen, um keine falsch-positiven Werte zu erhalten. Die Messung kann sehr einfach aus einem Tropfen Blut vom Finger oder Ohrläppchen erfolgen. Der Nüchternblutzuckerwert beträgt beim Gesunden etwa zwischen ca. 60 und 100 mg/dl und steigt nach der Einnahme einer Mahlzeit.
NPV	Der negative predictive value (negative Vorhersagewert) stellt die Trennfähigkeit eines Test dar im Sinne der Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Testergebnis auch wirklich negativ ist. Definiert wird er als Verhältnis der Anzahl der richtig-negativen zu gesamt-negativen Testergebnissen.
PPV	Der positive predictive value (positive Vorhersagewert) repräsentiert die Wirksamkeit eines Tests im Sinne der Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis auch tatsächlich auf einem positiven Ergebnis beruht und ist definiert als das Verhältnis zwischen der Anzahl der richtig-positiven zur Gesamtzahl der positiven Testergebnisse.
Pathophysiologie	Von der normalen Funktionsweise des Körpers abweichende Veränderungen und Funktionsmechanismen, die zu der krankhaften Veränderung führen
Regressionsmodell	Das Regressionsmodell beschreibt die Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen.
ROC-Kurve	Die „Receiver Operating Characteristic“-Kurve ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien.
Sensitivität	Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit der fraglichen Erkrankung vollständig herauszufiltern; definiert als Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken (zu denen auch die Falsch-Negativen gehören).

Spezifität

Die Spezifität ist die Fähigkeit, ausschließlich Personen mit fraglichen Erkrankungen zu erfassen, ist definiert als das Verhältnis von Personen mit richtig-negativem Testergebnis zu Nichtkranken.

Sensitivität und Spezifität von Tests stehen meist in umgekehrtem Verhältnis zueinander, d. h., je spezifischer ein Test ist, desto unvollständiger ist die Erfassung und umgekehrt.

USPSTF

Die USPSTF setzt sich aus unabhängigen Experten zusammen, die in Sachen Primärmedizin und Prävention tätig sind. Richtlinien für klinische Vorsorgemassnahmen werden entwickelt und deren Effizienz evaluiert.

Kurzfassung

Hintergrund

Bei Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2), auf den sich der vorliegende Bericht ausschließlich bezieht, handelt es sich um eine multidimensionale Stoffwechselerkrankung mit zahlreichen Risiko- und Begleitfaktoren sowie chronischen Folgeerkrankungen. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines DMT2 zählen u. a. Alter > 45 Jahre, Übergewicht oder Adipositas, eine positive Familienanamnese, vorbekannter abnormer Nüchternblutglukosewert oder pathologischer OGTT, Gestationsdiabetes oder Geburt eines Kindes über 4,5 kg, Hypertonie, Dyslipidämie, manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe (African, Hispanic und Asian Americans). Das Leitsymptom dieser Erkrankung ist die Blutglukose-Erhöhung (Hyperglykämie), die mit Funktionsstörungen und Langzeitschäden verschiedener Gewebe und Organe, wie z. B. der mittleren und kleinen Gefäße der unteren Extremitäten, der Retina (Netzhaut), der Niere und der Nerven (Neuropathie) assoziiert ist. Der Manifestation des Vollbildes der Erkrankung DMT2 geht ein längeres latentes Stadium häufig um Jahre voraus, und auch manifester Diabetes selbst bleibt oft lange Zeit unentdeckt. Es wird davon ausgegangen, dass ca. fünfzig Prozent der Diabetesfälle nicht diagnostiziert sind. Pathophysiologisch liegt eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen auf Insulin vor (Insulinresistenz, Rezeptorfehlfunktion), dies führt zu einer Überproduktion von Insulin. Diese Überproduktion führt über Jahre zu einer „Erschöpfung“ der Insulin produzierenden Zellen. Das heißt, die Bauchspeicheldrüse kann nicht genügend Insulin für den erhöhten Bedarf liefern. DMT2 beginnt meist erst ab dem fünfzigsten Lebensjahr, ist jedoch mittlerweile auch vermehrt bei Jugendlichen zu finden. Eine frühzeitige und konsequente Therapie aller Erkrankungskomponenten kann den Krankheitsverlauf deutlich verbessern. Zur Prävention/Therapie von DMT2 gehören zunächst Lebensstilmodifikationen (Basistherapie, bestehend aus Reduktion des Körpergewichts, strenger Diät und körperlicher Aktivität), die das Risiko, an DMT2 zu erkranken, um ca. fünfzig Prozent zu reduzieren vermag. Falls die Zielwerte damit nicht erreicht werden, muss eine entsprechende stufenweise medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika eingesetzt werden. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation wird sich die aktuelle Anzahl von 180 Millionen Diabeteskranken (Typ 1 und Typ 2) weltweit bis zum Jahr 2030 verdoppeln, was die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung daher immer größer werden lässt.

DMT2 erfüllt den Großteil der genannten Voraussetzungen für ein effizientes Screening-Programm: Die Prävalenz von DMT2 ist im Steigen begriffen, die Dauer bis zum Auftreten des diabetischen Vollbildes wird mit sieben bis zwölf Jahren angegeben, und eine Therapie mit oralen Antidiabetika steht für diagnostizierte Personen zur Verfügung. Oft wird für das Screening ein stufenweises Vorgehen vorgeschlagen, bei dem in einem ersten Schritt, z. B. über Fragebögen, Risiko-Scores erstellt werden, die es erlauben, Hochrisikopatienten zu identifizieren. Diese einfache und kostengünstige Methode dient dazu, die Anzahl der Personen, bei denen ein Bluttest durchgeführt werden muss, zu reduzieren. Die Bestimmung der Glukosekonzentration in Blut oder Harn erfolgt mittels biochemischer Screening-Testverfahren, wie z. B. Nüchternblutglukose-Messung (FPG, fasting plasma glucose), oraler

Glukosetoleranztest (OGTT), Kapillare Nüchtern glukose (FCG) oder Messung des HbA1c-Werts (glykosyliertes Hämoglobin).

Aktuelle Lage und Empfehlungen bzgl. DMT2-Screening für Österreich

In Österreich empfehlen die aktuellen Richtlinien bezüglich eines systematischen Diabetes-Screenings, die auf Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) basieren, eine FPG-Messung im Abstand von drei Jahren bei Personen im Alter von über 45 Jahren und bei jüngeren Personen mit mindestens einem Risikofaktor für DMT2. Die Diagnose von Diabetes wird bei wiederholtem Vorliegen eines pathologischen FPG-Wertes an zwei unterschiedlichen Tagen gestellt, wobei bei widersprüchlichen Ergebnissen oder Grenzwert-Messungen (Blutglukose zwischen 110 und 125 mg/dl nach WHO-Kriterien) ein OGTT als „second-stage“-Test durchgeführt werden sollte. Strukturierte diagnostische Untersuchungen finden zum Großteil statt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung und zusätzlich bei betriebsärztlichen Untersuchungen, Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen und lokal begrenzten Vorsorgeprogrammen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung, auf die entsprechend der österreichischen Gesetzeslage alle in Österreich lebenden Personen ab dem 19. Lebensjahr einmal jährlich Anspruch haben, besteht das Diabetes-Screening aus einem Basisprogramm und einem Abschlussgespräch mit gegebenenfalls strukturierter Schulung zur Verhaltensmodifikation. Im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen ist seit 1.1.2010 ein verpflichtender oraler Glukosetoleranztest vorgesehen, d.h. alle werdenden Mütter werden auf DMT2 gescreent.

An der Gesundheit Österreich GmbH wird momentan an der Bundesqualitätsleitlinie Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 gearbeitet.

Forschungsfragen

Als primäre Forschungsfrage des vorliegenden Berichtes wurde der Vergleich der Effektivität eines allgemeinen DMT2-Screenings im Vergleich zu einem zielgruppenspezifischen DMT2-Screenings definiert. Weiters soll durch den Bericht geklärt werden, welcher Screening-Test bzw. welches Setting für das jeweilige Screening-Verfahren am besten geeignet zu sein scheint. Außerdem wird die Beurteilung der Effizienz der unterschiedlichen DMT2-Screening-Strategien als Forschungsfrage definiert, und Empfehlungen zur methodischen Vorgangsweise zur Bearbeitung der ökonomischen Aspekte (Effizienz) eines DMT2-Screenings werden abgegeben.

Suchstrategie und Datenquellen

Eine systematische Literatursuche unter Verwendung von zehn internationalen Literaturdatenbanken wurde unter Verwendung der Schlagwortgruppen Diabetes bzw. gestörte Glukosetoleranz, Screening, Testverfahren, Sensitivität und Spezifität bzw. Effektivität durchgeführt. Bei uneingeschränktem Suchzeitraum wurden Artikel in anderer als deutscher oder englischer Publikationssprache sowie Duplikate ausgeschlossen. Die Literatursuche wurde durch Handsuche ergänzt. Für die Auswahl der Abstracts zur Bestellung der Volltexte (Erstselektion) sowie für den Einschluss in die zu bewertende Literatur oder Hintergrundliteratur (Zweitselektion) wurden detaillierte Selektionskriterien definiert.

Datenextraktion und Qualitätsbewertung

Zur Bewertung der Studienqualität der medizinischen Volltexte herangezogen wurden Kriterien wie Studiendesign/Protokoll, Beschreibung der Interventionen bzw. Screening-Verfahren, Patientenselektion, Auswertung/Interpretation der Daten, Datenanalyse und statistische Auswertung, Charakteristika von Index- und Kontrollpatienten/Patientenfluss, Diskussion designtypischer Biasformen und Generalisierbarkeit.

Ergebnisse und Diskussion

Anhand der Literatursuche wurden 3.392 Abstracts ausgewählt, von denen 333 als Volltext bestellt wurden. Nach Zweitselektion wurden 71 von 279 gelieferten Volltexten ausgeschlossen und somit 208 Volltexte, ergänzt durch fünfzig Publikationen per Handsuche, für die Erstellung des Berichtes herangezogen.

Aktuelle Empfehlungen bezüglich eines effizienten Screening-Prozedere variieren innerhalb internationaler Gesundheitsorganisationen wie z. B. WHO und ADA und damit auch innerhalb einzelner nationaler Gesundheitssysteme. Dies ist u. a. auf das Fehlen von randomisierten klinischen Studien zum Thema Effektivität eines Diabetes-Screenings zurückzuführen.

Screening-Strategie

Die im HTA-Bericht bewerteten Studien zur Untersuchung unterschiedlicher Screening-Strategien zeigen einheitlich, dass Screening-Maßnahmen, die für Risikogruppen konzipiert sind, höhere Sensitivitäten für die Erkennung eines DMT2 zeigen als Screening-Programme auf Populationsebene. Einheitlich wird ein Screening-Intervall von drei Jahren bei allen Personen ab dem 45. Lebensjahr und bei jüngeren Personen mit Risikoprofil für die Entwicklung eines DMT2 als sinnvoll eingestuft, da sich bei Patienten mit hohem Risiko für DMT2 keine signifikante Veränderung der Blutzuckerlage innerhalb eines Drei-Jahres-Beobachtungszeitraums ergeben.

Screening-Setting und Testverfahren

Nach Auffassung vieler Autoren ist das am besten geeignete Setting für präventive Maßnahmen die allgemeinmedizinische Praxis, da dieses wenig arbeitsaufwendig und kostenfreundlich ist. Es wird argumentiert, dass ein stufenweises Screening, also die Durchführung von biochemischen Tests auf Basis eines Score-Ergebnisses, den Bedarf an Follow-up-Untersuchungen minimiert und zusätzlich für die Therapieentscheidung und Erfolgskontrolle von Präventionsmaßnahmen sinnvoll ist. Bezüglich der Verwendung von Fragebögen zeigt sich, dass die Höhe des Scores mit dem Ausmaß der diabetischen Stoffwechselstörung assoziiert ist. Mit der Anzahl der erhobenen Risikofaktoren, die zum Teil auch von den zur Verfügung stehenden Ressourcen abhängt, steigt die Testspezifität eines Fragebogens. Allerdings sind sowohl Anzahl als auch Art der Risikofaktoren zur Identifikation von Personen mit erhöhtem Risikoprofil für Prädiabetes und Diabetes nicht unumstritten. Außerdem sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Arbeiten nur bedingt vergleichbar, da in einigen die Effektivität eines Scores für die Identifikation von Prädiabetes und in anderen die Effektivität bezüglich des Vollbildes einer Diabetes-Erkrankung untersucht wird. Prinzipiell eignen sich

Scores besser für die Identifikation von Personen mit hohem Risiko, an Diabetes zu erkranken, als für die Identifikation von Personen mit bereits bestehendem, asymptomatischem Prädiabetes.

Der aufwendige OGTT ist die einzige Methode, mit der Diabetes und vor allem die diabetische Vorstufe IGT (impaired glucose tolerance; gestörte Glukosetoleranz) klar identifiziert werden kann. Die FPG-Messung ist besser reproduzierbar, kostengünstiger und weniger zeitaufwendig als ein OGTT; allerdings werden nur ca. 70 Prozent der Personen mit diabetischem Vollbild und ca. 20 Prozent mit IGT bei Spezifitätswerten von zumindest 88 Prozent identifiziert. Die Entscheidung, ob OGTT oder FPG-Messungen verwendet werden, erfordert ein Abwägen zwischen Kosten und Aufwand im Vergleich zu Diagnoserate und -sicherheit und ist außerdem von der Screening-Verfahren abhängig. So ist die einfachere und kostengünstigere Methode der FPG-Messung für generelle Screenings besser geeignet als der OGTT. Einige Studien diskutieren eine Kombination aus FPG-Messung und OGTT, die Diagnoseraten für Diabetes von ca. 80 bis über 90 Prozent und für IGT von 50 bis 76 Prozent aufweist. Mit dieser Kombination kann die Menge an durchzuführenden OGTT um bis zu 50 Prozent reduziert werden. Der Vorteil der HbA1c-Bestimmung, die etwas niedrigere Diagnoseraten als die FPG-Messung zeigt, liegt darin, dass dafür keine Nahrungskarenz erforderlich ist. Hohe Kosten und ein erst seit kurzem etabliertes weitreichendes Standardisierungsverfahren unterschiedlicher Messmethoden sind der Grund, warum sich dieser Test im Bereich der Diagnose nicht durchgesetzt hat. Im Vergleich von HbA1c- und FPG-Messung zeigt die Messung von HbA1c eine geringere Sensitivität, aber eine höhere Spezifität als die FPG-Bestimmung bezüglich der Diagnose von DMT2. Die Kosten für HbA1c-Tests sind höher als die für FPG-Messungen. Beide Tests sind für die Diagnose von IGT nicht geeignet. Die limitierten Daten bzgl. der Frage, inwieweit sich die mit Diabetes (und Diabetes-Vorstufen) assoziierte Morbidität durch Screening reduzieren lässt, zeigen unterschiedliche Qualität. Das Risiko für bestimmte mikrovaskuläre Diabetes-Komplikationen kann durch Screening oder Kontrolle nicht signifikant reduziert werden, wenngleich die Ergebnisse auf einen moderaten Nutzen verweisen. So zeigt die die „United Kingdom Prospective Diabetes Study“, dass mikrovaskuläre Komplikationen durch glykämische Kontrolle um 25 Prozent reduziert werden können. Auch kann in dieser Studie für übergewichtige Personen mit DMT2 durch glykämische Kontrolle ein Trend zu geringeren kardiovaskulären Ereignisraten festgestellt werden.

Die Prävalenz der Erblindung scheint bei Patienten mit DMT2 nicht anders zu sein als bei jenen ohne DMT2, allerdings ist es nicht möglich, den Einfluss des Screenings auf die Ergebnisse herauszufiltern. Bei einigen Studien dieser Fragestellung, wie z. B. bei Studien aus Indien, ist die Übertragbarkeit auf Gegebenheiten in den USA und Europa nicht gegeben.

Es gibt keine prospektiven Studien, die einen direkten Vergleich von Behandlungseffekten bei Patienten mit DMT2 erlauben, die durch Screening versus klinisch auf Basis bestehender Symptome diagnostiziert wurden. Es kann nur auf die zu erwartenden Ergebnisse der ADDITION-Studie verwiesen werden, die Informationen zur Effektivität der Behandlung von DMT2, der durch Screening festgestellt wurde, liefern soll.

Studien zum Effekt eines spezifischen Behandlungsregimes für Bluthochdruck zeigen, dass Patienten mit DMT2 einen klaren Nutzen aus blutdrucksenkenden Mitteln im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ziehen. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten zitierte Studie ist die Studie „Hypertension Optimal Treatment“, die zeigt, dass durch eine aggressive Blutdruckkontrolle bei Diabetespatienten eine 51-Prozent-Reduktion des relativen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse erzielt werden kann.

Lipidsenkende Therapie bei Diabetikern als Sekundärprävention kann zu einer Risikoreduktion für die Inzidenz wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse zwischen 19 und 42 Prozent führen.

Limitierungen

Die Aussagekraft des HTA-Berichtes ist limitiert durch die Tatsache, dass die Protokolle der eingeschlossenen Studien unter anderem hinsichtlich der Einschlusskriterien der Teilnehmer (wie z. B. spezielle Risiko- oder Altersgruppen) variieren und national bedingte Unterschiede wie Anzahl und Zusammensetzung der Patienten aufweisen. Ergebnisse bzgl. Screening-Erfolgen können verzerrt sein, da Personen, die einem Screening zustimmen, gesundheitsbewusster und motivierter sind, Einladungen zur Gesundenuntersuchung (entspricht der österreichischen Vorsorgeuntersuchung) nachzukommen, als die Durchschnittsbevölkerung und zumeist ein niedriges Risikoprofil aufweisen. Ergebnisse bzgl. Sensitivität und Spezifität von Screening-Algorithmen, die aus Querschnittsstudien stammen, zeigen eingeschränkte externe Validität. Letztlich ist hinsichtlich Studien zur Effektivität von Fragebögen zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquote bei Fragebögen sowohl von der Berücksichtigung des kulturellen Hintergrundes der untersuchten Population als auch von der exakten Formulierung der Fragen abhängt und ein möglicher Verlust von Personen mit Sprachbarrieren oder aus sozial schwachen Gruppen nicht ausgeschlossen werden kann.

Effizienz unterschiedlicher Screening-Modalitäten

Hinsichtlich direkter Kosteneffizienz zeigen die in den HTA-Bericht eingeschlossenen Studien, dass Screening-Maßnahmen, die für Risikogruppen konzipiert sind, kosteneffizienter sind als Screening-Programme auf Populationsebene. Ein allgemeines Diabetes-Screening der Bevölkerung ist aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung bei Personen ohne diabetisches Risikoprofil nicht kosteneffizient. Ein opportunistisches Screening mittels Case-finding, also die Blutzuckermessung im Rahmen einer Arzt-Konsultation wegen eines nicht mit Diabetes im Zusammenhang stehenden Problems, hat finanzielle Vorteile, da der personelle Aufwand gering gehalten werden kann. Einheitlich zeigen die Untersuchungen, dass ein stufenweises Screening, also die Durchführung von biochemischen Tests auf Basis eines Risiko-Score-Ergebnisses, durch den reduzierten Bedarf an Follow-up-Untersuchungen effizienter ist als die primäre Verwendung von zum Teil technisch aufwendigen Labortests.

Empfehlungen

Um die diabetesassoziierte Morbiditätsrate langfristig zu reduzieren, muss an der Schnittstelle zwischen Primärprävention (wie z. B. Interventions- und Beratungsprogramme zur Reduktion von Adipositas und zur Förderung von Bewegung) und Früherkennung (Verwendung

von Risiko-Scores in Kombination mit FPG-Messung) angesetzt werden. Ein uneingeschränktes populationsweites Screening-Verfahren nach DM scheint sowohl hinsichtlich Effektivität als auch hinsichtlich Effizienz nicht sinnvoll zu sein.

Übertragbarkeit auf Österreich

Im Jahr 2007 nahmen nur 12,4 Prozent der österreichischen Bevölkerung das Angebot einer Vorsorgeuntersuchung wahr, wobei lediglich 60 Prozent dieser Personen im Alter von ≥ 45 Jahren waren. Das präventive Potenzial für Diabetes ist in Österreich als besonders hoch einzuschätzen, da ein „diabetogener Lebensstil“ (Bewegungsmangel, Übergewicht, fettreiche Ernährung) verbreitet ist. Das gemeinsame Ziel der Entscheidungsträger sollte es sein, zum einen ein strukturiertes Screening zu unterstützen und zum anderen bundesweite Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation festzulegen.

So vorhanden, sollen relevante Krankheitskostendaten für Österreich erhoben werden. Eine mögliche Übertragbarkeit der bereits bestehenden ökonomischen Modelle auf Österreich würde wertvolle Einblicke zur Kosteneffektivität einer österreichischen Screening-Strategie liefern.

1 Hintergrund

Die Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG (GÖG/BIQG) erstellte im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) einen HTA-Bericht zum Thema Effektivität und Effizienz eines Diabetes-mellitus-Typ-2-(DMT2-)Screenings. Der vorliegende HTA-Bericht geht der Frage nach der Effektivität der unterschiedlichen Screening-Strategien bezüglich Zielgruppe, Setting und Testverfahren in der Früherkennung von DMT2 nach.

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht von ca. 180 Millionen Diabeteskranken weltweit aus. Diese Anzahl wird sich nach Schätzungen bis 2030 verdoppeln¹³³. In Österreich liegt die Anzahl der an Diabetes Erkrankten (DMT2 und Diabetes mellitus Typ 1 / DMT1) bei 5,9 Prozent (2006)¹²¹, wobei von einem Anteil von ca. 90 Prozent an Typ-2-Diabetikern ausgegangen wird⁷⁵.

Ein Verdacht auf DMT2 kann im Rahmen von Blutuntersuchungen z. B. bei der Vorsorgeuntersuchung geschöpft werden. In Österreich empfehlen die aktuellen Richtlinien bezüglich eines systematischen Diabetes-Screenings die Kontrolle der Nüchternplasmaglukose in dreijährlichem Abstand bei Personen von über 45 Jahren und bei jüngeren Personen mit mindestens einem Risikofaktor für DMT2, wie z. B. Vorliegen eines metabolischen Syndroms, von IFG (Impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchternglukose) oder IGT (Impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz) zu einem früheren Zeitpunkt, von Schwangerschaftsdiabetes oder einer Gefäßerkrankung⁷.

Kostenrechnungen aus Deutschland aus dem Jahr 2005 gehen von Mehrkosten für Diabetiker/innen im Vergleich zu Nichtdiabetikerinnen und Nichtdiabetikern von 2.507 Euro pro Jahr⁷⁵ aus. Aufgrund der steigenden Anzahl an Diabetikerinnen und Diabetikern ist in den nächsten Jahren mit einem enormen Anstieg der Kosten zu rechnen. Diese Entwicklung wird durch die steigende Lebenserwartung verstärkt, da der Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern mit diabetesbedingten Folgeerkrankungen mit dem Alter stark zunimmt. Die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung wird daher immer größer.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.2.1 Klinisch-epidemiologische Informationen

1.2.1.1 Pathologie

Diabetes mellitus (DM) bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Blutglukose-Erhöhung (Hyperglykämie) ist. Chronische Hyperglykämie führt zu Störungen der Sekretion und/oder Wirkung von Insulin und ist mit Funktionsstörungen und Langzeitschäden verschiedener Gewebe und Organe assoziiert.¹¹⁵

Typische Begleiterscheinungen von DM sind ein begleitendes und verstärktes Auftreten der Arteriosklerose. Betroffen sind v. a. die mittleren und kleinen Gefäße (diabetische Mikroangiopathie), wobei an Organen vor allem die Retina (Netzhaut, diabetische Retinopathie), die Niere (diabetische Nephropathie) und die unteren Extremitäten (diabetischer Fuß) zu nennen sind. Außerdem können neurologische Erkrankungen (diabetische Neuropathie) auftreten¹¹⁵.

DMT1 beruht auf einem Versagen der Insulinproduktion durch die Zerstörung von B-Zellen der Bauchspeicheldrüse aufgrund von Virusinfektionen oder Autoimmunreaktionen^{74, 115}. Die Krankheit tritt meist schon im Kindes- und Jugendalter auf. DMT1-Patienten benötigen die tägliche Substitutionsbehandlung mit Insulin und müssen lebenslang eine entsprechende Diät einhalten.

Pathophysiologisch liegt eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen auf Insulin vor (Insulinresistenz, Rezeptorfehlfunktion), dies führt zu einer Überproduktion von Insulin. Diese Überproduktion führt über Jahre zu einer „Erschöpfung“ der Insulin produzierenden Zellen. Das heißt, die Bauchspeicheldrüse kann nicht genügend Insulin für den erhöhten Bedarf liefern⁷⁴. Diese Form von DM beginnt meist erst ab dem fünfzigsten Lebensjahr. In den letzten Jahren kam es jedoch auch zu einem vermehrten Auftreten bei Jugendlichen (der an sich am geringsten betroffenen Gruppe). DMT2 wird mit oralen Antidiabetika behandelt, zusätzlich wird eine Reduktion des Körpergewichts, strenge Diät und körperliche Aktivität verordnet.

Von Gestationsdiabetes spricht man, wenn DM erstmals während einer Schwangerschaft auftritt. Sie wird u. a. verursacht durch die schwangerschaftsbedingte hohe Ausschüttung von Hormonen (z. B. Östrogen, humanes Plazentalaktogen), die zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Sie wird mit Diät und/oder Insulingaben therapiert^{74, 115}.

Der vorliegende Bericht bezieht sich ausschließlich auf DMT2.

1.2.1.2 Ätiologie des DMT2

Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung des DMT2 findet sich neben einer genetischen Veranlagung das Übergewicht (Body-Mass-Index / BMI ≥ 25) bzw. Adipositas (BMI ≥ 30). Folgeerscheinungen von Übergewicht und Adipositas sind häufig Hypertonie (hoher Blut-

druck) und erhöhte Blutfettwerte. In Tabelle 1.1 sind die Risikofaktoren für die Entwicklung eines DMT2 aufgelistet.

Tabelle 1.1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2

Alter > 45 Jahre
Übergewicht oder Adipositas (Body-Mass-Index > 25 kg/m ² bzw. > 30 kg/m ²)
Positive Familienanamnese (Verwandte ersten Grades)
Vorbekannter abnormer Nüchternblutzuckerwert oder pathologischer oraler Glukosetoleranztest
Gestationsdiabetes oder Geburt eines Kindes über 4,5 kg
Hypertonie (RR > 140/90 mm Hg)
Dyslipidämie (HDL-Cholesterin < 35 mg/dl und/oder Plasmatriglyzeride > 250 mg/dl)
Polyzystisches Ovarsyndrom
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
Spezifische ethnische Gruppe (African, Hispanic und Asian Americans)

Quelle: Klampfl et al. 2000⁷³ und Hicks 2001⁶⁰

1.2.1.3 Therapie

Bei DMT2 handelt es sich um eine multidimensionale Gesundheitsstörung mit zahlreichen Risiko- und Begleitfaktoren sowie chronischen Folgeerkrankungen. Eine frühzeitige und konsequente Therapie aller Erkrankungskomponenten kann den Krankheitsverlauf deutlich verbessern. Weiters vermindert eine gute Blutzuckereinstellung das Auftreten mikroangiopathischer Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie). Viele dieser Erkrankungen beginnen schon in einem sehr frühen Stadium des DMT2. Zur Therapie von DMT2 gehören zunächst Lebensstilmodifikationen (Basistherapie) sowie, falls die Zielwerte nicht erreicht werden (siehe Abbildung 1.1), eine entsprechende medikamentöse Therapie^{85, 90, 129}.

Basistherapie

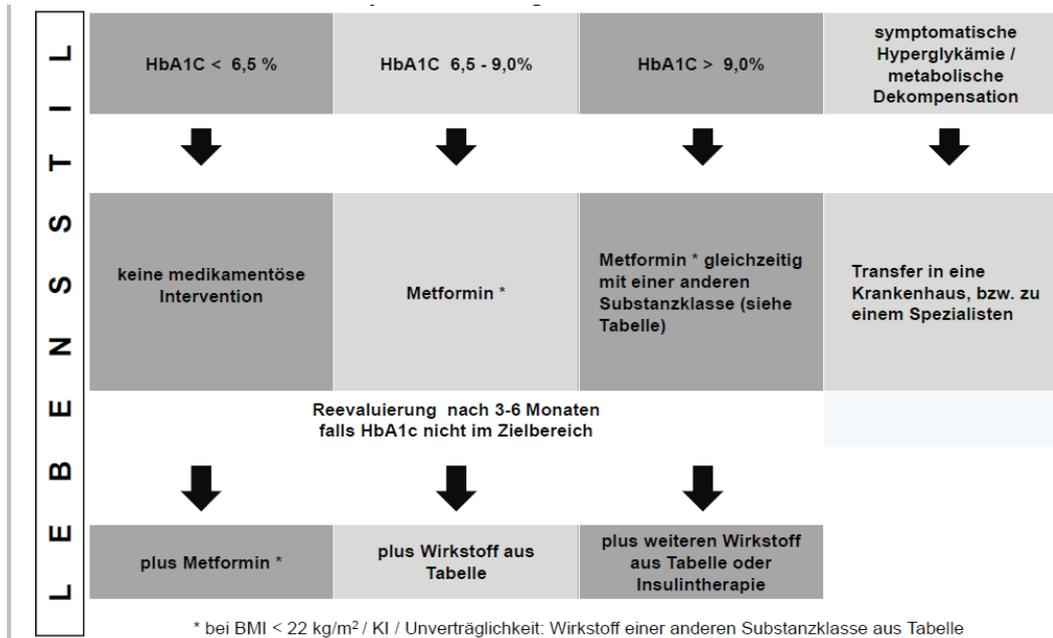
DMT2 geht meist mit Bluthochdruck, erhöhten Blutfetten und Übergewicht einher. Priorität hat in der Therapie die Normalisierung der Blutzuckerwerte und des glykosilierten Hämoglobulins (HbA1c ≤ 6,5 Prozent¹). Eine Reduktion von Übergewicht sowie die Normalisierung der Blutdruck- und Blutfettwerte werden ebenfalls angestrebt. Dazu gehört, dass die Patientinnen und Patienten regelmäßig Bewegung machen, ihre Ernährung umstellen und mit dem Rauchen aufhören. Diese Lebensstilmodifikationen können, falls erforderlich, medikamentös unterstützt werden (Antiadipositas-Präparate bei BMI ≥ 30 kg/m² und Nikotinersatzpräparate)¹²⁹.

¹ Dieser allgemeine Zielwert für alle Typ-2-Diabetiker wird aktuell in einigen Studien infrage gestellt. Diskutiert wird, ob differenzierte Zielwerte (z. B. nach dem Alter der Patientinnen) nicht zielführender wären. Dieser Aspekt wird beispielsweise bei der Bestimmung der Zielwerte für das DMP „Therapie aktiv“ berücksichtigt.

Medikamentöse Therapie

Abbildung 1.1 stellt die Empfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) für die medikamentöse Therapie bei DMT2 dar.

Abbildung 1.1: Medikamentöse Therapie des DMT2



Fortsetzung Abbildung 1.1

Leitlinie ÖDG 2009				
Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Metformin *	↓↓	nein	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI Nebenwirkungen
Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)				
Klasse	HbA1c	Hypoglykämie	Vorteile	Nachteile
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	↓	nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	Verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetika	↓↓	nein	Gewichtsreduktion, mögliche Betazellprotektion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	Keine Dosisobergrenze viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga:				
Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazid und Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
Glinide	↓ bis ↓↓	ja	Verbesserte postprandiale BZ Kontrolle	Dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Thiazolidindione (Glitazone)	↓↓	nein	Mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen
↓ = <1,0% HbA1c Senkung, ↓↓ = 1,0-2% HbA1c Senkung, ↓↓↓ = >2,0% HbA1c Senkung				

Reevaluierung alle 3 Monate

Falls HbA1c nicht im Zielbereich plus weiteren Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie

BZ = Blutzucker, HbA1c = glykosiliertes Hämoglobin

Quelle und Darstellung: ÖDG 2009⁹⁰

Wirkungsweise der unterschiedlichen Präparate

Metformin: führt zu einer Hemmung von Glukoseneubildung in der Leber, einer Steigerung der Glukoseaufnahme in Fettgewebe und Skelettmuskulatur und zu einer Zunahme der Insulinsensitivität.

Sulfonylharnstoffe: Stimulation der endogenen Insulinsekretion, dies führt zu einer erhöhten Insulinfreisetzung.

Alpha-Glukosidasehemmer: Verminderung der Resorption von Kohlenhydraten, die mit der Nahrung zugeführt werden.

Glitazone (Thiazolidindione): Verminderung der Insulinresistenz in Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber.

Glinide: kurzzeitige Stimulation der endogenen Insulinsekretion mit einer größeren Flexibilität der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Nahrungsaufnahme.

Gliptine (DPP-4-Hemmer): hemmen den Abbau der körpereigenen GLP-1, steigern damit die Insulinsekretion und reduzieren die postprandiale Glukagonsekretion.

GLP-1-Analoga: wirken neben einer Steigerung der Insulinsekretion und einer Reduktion der postprandialen Glukagonsekretion zentral appetithemmend und verzögern die Magenentleerung.^{85, 90}

1.2.1.4 Daten zur Prävalenz/Inzidenz

Die WHO geht von 180 Millionen Diabeteskranken (DMT2 und DMT1) weltweit aus. Diese Zahl wird sich bis 2030 voraussichtlich verdoppeln. Im Jahr 2005 sind geschätzte 1,1 Millionen Menschen an Diabetes verstorben. Werden auch die Fälle mitgezählt, bei denen Diabetes zum Tod beiträgt, kommt die WHO zu dem Schluss, dass 2,9 Millionen Menschen jährlich an Diabetes sterben; fast 80 Prozent der Todesfälle treten in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen auf. Etwa die Hälfte der Todesfälle betrifft Menschen unter 70 Jahren, 55 Prozent betreffen Frauen. Die WHO prognostiziert, dass die Anzahl der Todesfälle durch Diabetes in den nächsten zehn Jahren um 50 Prozent ansteigen und zwischen 2006 und 2015 in Ländern mit höherem Einkommen um mehr als 80 Prozent zunehmen wird¹³⁷. Laut Wild et al.¹³⁶ wird die Anzahl der Personen mit DMT2 bis 2030 auf 366 Millionen ansteigen, das ist eine Verdoppelung der Anzahl von Diabetespatientinnen und -patienten im Vergleich zu 2000.

Die Zahl der von DMT2 betroffenen Patientinnen und Patienten steigt gegenüber vergangenen Dekaden^{34, 103}. Dies wird u. a. auf einen zunehmend sitzenden Lebensstil, den Anstieg von Übergewicht und Fettsucht sowie auf die steigende Lebenserwartung zurückgeführt^{34, 73, 136}.

In Österreich liegt die Anzahl der an Diabetes Erkrankten (DMT2 und DMT1) bei 5,9 Prozent¹²¹, wobei die Prävalenz mit dem Alter stark zunimmt. In der Gruppe der über 60-Jährigen haben 15,9 Prozent Diabetes. Frauen sind stärker betroffen als Männer: 6,4 Prozent der Frauen stehen 5,4 Prozent der Männer gegenüber¹²¹. Genaue Daten für Inzidenz und Prävalenz von DMT2 liegen für Österreich nicht vor. Generell geht man für Europa von einem Anteil der DMT2-Patientinnen und -Patienten von ca. 90 Prozent aller an Diabetes Erkrankten aus⁷⁵.

Bei DMT2 geht ein längeres latentes Stadium der Manifestation häufig um Jahre voraus, und auch manifester Diabetes selbst bleibt oft lange Zeit unentdeckt. Es wird davon ausgegangen, dass ca. fünfzig Prozent der Diabetes-Fälle nicht diagnostiziert sind^{68, 103}.

1.2.1.5 Folgeerkrankungen

Statistiken zur Mortalität durch Diabetes verzerren das Bild, da Patienten mit Diabetes meist an kardiovaskulären oder an Nierenerkrankungen sterben und nicht an rein diabetesspezifischen Komplikationen wie z. B. Ketoazidose oder Hypoglykämie¹⁰⁴. So wird von der Statistik Austria z. B. nur die Hauptdiagnose auf dem Sterbezertifikat als Todesursache aufgenommen¹⁰³.

Die Entstehungsbedingungen für Spätschäden (Folgeerkrankungen) von Diabetes sind nicht vollständig geklärt. Hyperglykämie und andere Stoffwechselstörungen sowie Bluthochdruck spielen bei Schäden an den Blutgefäßen eine Rolle, aber auch genetische Faktoren werden vermutet⁶⁸.

Diabetes führt sowohl zu einem erhöhten Risiko des Auftretens von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch zu einem schwereren Verlauf dieser Erkrankungen. Betroffen sind Blutgefäße im Bereich des Herzens, des Gehirns und der Beine (periphere arterielle Verschlusskrankung). Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung ist bei Diabetikerinnen und Diabetikern zwei- bis viermal so hoch wie bei nichtdiabetischen Menschen. Auch das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist stark erhöht⁶⁸. Grundsätzlich haben Frauen, die an Diabetes erkrankt sind, ein höheres Risiko an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken als Männer²².

Die diabetische Retinopathie ist eine Erkrankung der Netzhaut des Auges. Die Schädigung kleiner Blutgefäße verursacht eine Minderung der Sehschärfe und eine Einschränkung des Gesichtsfeldes. Ein Fortschreiten der Erkrankung kann zum Erblinden führen⁶⁸. In Österreich wird bei DMT2 bei ca. einem Drittel der Patientinnen und Patienten schon bei Diagnosestellung eine Retinopathie festgestellt¹²³.

Bei der diabetischen Nephropathie (diabetische Nierenerkrankung) kommt es zu Ablagerungen und Gewebsschäden in den Nierenkörperchen. Dies führt zu einer gestörten Filterfunktion. Dadurch gelangt Protein (Eiweiß) in den Urin. Diabetische Nephropathie entsteht nach jahrelang schlecht eingestelltem Diabetes. Eine wesentliche Rolle bei der weiteren Entwicklung der Erkrankung spielt auch erhöhter Blutdruck. Unbehandelt führt diabetische Nephropathie oft zu einem chronischen Nierenversagen, das Blutwäsche (Dialyse) oder eine Nierentransplantation erforderlich machen kann⁶⁸. In Österreich waren im Jahr 2005 31 Prozent aller Neuzugänge zur Dialyse DMT2-Diabetiker/innen⁹.

Bei der diabetischen Neuropathie handelt es sich um Nervenschäden. Unter Symptomen der diabetischen Neuropathie leiden in Österreich dreißig Prozent aller Diabetiker/innen. Typische Symptome sind Schmerzen und Taubheitsgefühle in den oberen und unteren Extremitäten. Weitere Formen der diabetischen Neuropathie betreffen die Hirnnerven, die Folge sind periphere Ausfälle, die bis zur Parese (Lähmung) führen können. Bei Vorliegen einer diabetischen Neuropathie steigt das Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln⁷⁸.

Eine der schwersten Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus ist das diabetische Fußsyndrom. Von grundlegender pathophysiologischer Bedeutung für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms sind die diabetische Neuropathie und die periphere arterielle Verschlusskrankung. Bei sechs bis acht pro Tausend aller diabetischen Patientinnen und Patienten in den Industriestaaten müssen aufgrund eines diabetischen Fußsyndroms Beinamputationen durchgeführt werden⁷⁷.

1.2.1.6 Prävention

Als wirksamste primärpräventive Maßnahme bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz (Vorstadium von DMT2) werden Lebensstilmodifikationen angesehen. Neben der Vermei-

derung von Übergewicht kommt insbesondere der Bewegung große Bedeutung zu. Diese Lebensstilmodifikationen reduzieren das Risiko, an DMT2 zu erkranken, um ca. 50 Prozent^{68, 114}. Aber auch medikamentöse Interventionen (z. B. Biguanidpräparate wie Metformin oder Acarbose) zeigen bei gestörter Glukosetoleranz positive Effekte (Riskoreduktion um 25 bis 30 %)^{68, 114}.

Bei frühzeitigem Erkennen von DMT2 können entsprechende therapeutische Maßnahmen (Lebensstilmodifikationen und u. U. medikamentöse Therapie) gesetzt werden, um das Risiko von Folgeerkrankungen zu reduzieren. Damit diese Maßnahmen von möglichst vielen Betroffenen umgesetzt werden, werden gezielte Diabetikerschulungen angeboten. Ein wichtiges nationales Programm zur Prävention von Spätfolgen (Tertiärprävention) ist das bundesweite Disease-Management-Programm „Therapie aktiv“ der Sozialversicherung, das sich an Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen wendet. Ziele von „Therapie aktiv“ sind: Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des Lebens der Patientinnen und Patienten; Hausarztbindung als Lebensbetreuungsarzt; langfristiger Therapieansatz; ökonomischer Einsatz der Mittel (und verminderte stationäre Aufenthalte) (www.therapie-aktiv.at).

1.2.2 Screening

1.2.2.1 Allgemeines zu Screening-Programmen

Ziel eines Screenings ist es, frühzeitig möglichst viele asymptomatische Personen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung aufweisen.

Wirksamkeit und Effizienz eines Screening-Programms sind gegeben, wenn

- die Krankheit eine hohe Prävalenz aufweist,
- die Krankheit eine asymptomatische Krankheitsperiode aufweist,
- die Diagnose der Krankheit einen nachhaltigen Einfluss auf die Überlebenszeit oder auf die Morbidität der gescreenten Zielpopulation hat,
- eine Weiterbehandlung für diagnostizierte Personen zur Verfügung steht⁷³.

1.2.2.2 DMT2

DMT2 erfüllt den Großteil der genannten Voraussetzungen für ein effizientes Screening-Programm: Die Prävalenz von DMT2 ist im Steigen begriffen, die Dauer bis zum Auftreten des diabetischen Vollbildes wird mit sieben bis zwölf Jahren angegeben, und eine Therapie mit oralen Antidiabetika steht für diagnostizierte Personen zur Verfügung. Werden beim Screening Vorstufen von Diabetes erkannt (z. B. IGT oder IFG), kann die Entwicklung zu DMT2 durch moderate Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung (Reduktion des Fettgehaltes, mehr Obst und Gemüse etc.), durch Lebensstiländerungen (regelmäßige Bewegung) bzw. im Bedarfsfall die Gabe von Insulin zwar verzögert oder gar verhindert werden; allerdings besteht darüber, inwieweit die frühere Diagnose eines DMT2 Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat, keine Einigkeit. Dodt et al.³¹ stellen fest, dass eine frühzeitige und

konsequente Therapie aller Erkrankungskomponenten von DMT2 den Krankheitsverlauf und die Progression von Komplikationen deutlich verbessern kann. Anstelle einer Korrektur einzelner Stoffwechselformparameter erwies sich ein mehrdimensionales Therapiekonzept mit verhaltensmedizinischen Behandlungsansätzen als vorteilhaft.

1.2.2.3 Methoden des Screenings

Grundsätzlich wird zwischen Screening-Maßnahmen, die für Risikogruppen konzipiert sind, und Screening-Programmen auf Populationsebene unterschieden. Unter opportunistischem Screening mittels Case-finding wird die Blutzuckermessung im Rahmen einer Arzt-Konsultation wegen eines nicht mit Diabetes im Zusammenhang stehenden Problems verstanden.

Screening-Tests für DMT2 bestehen aus Fragebögen zur Identifikation von Risikofaktoren, aus biochemischen Tests oder einer Kombination von beiden Maßnahmen.

1.2.2.3.1 Identifikation von Risikofaktoren

Oft wird ein stufenweises Vorgehen gewählt, bei dem in einem ersten Schritt, z. B. über Fragebögen, Hochrisikopatienten identifiziert werden. Es besteht internationaler Konsens, dass bestimmte Gruppen in der Bevölkerung ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Diskutiert⁷³ werden allerdings sowohl die Anzahl der Risikofaktoren, ab der Screening-Tests durchgeführt werden sollen, als auch die Art der Risikofaktoren, die zur Identifikation von gefährdeten Untergruppen herangezogen werden. Rathmann et al.¹⁰¹ meinen, dass ein Screening von Personen mit abdominaler Adipositas (Männer), Hypertriglyzeridämie (Frauen), Hypertension und familiärer Belastung am effektivsten sein könnte. Um eine definitive Diagnose zu erstellen, sind zusätzliche diagnostische Tests nötig⁵. Auf Basis der Fragebögen können Risiko-Scores erstellt werden, die eine einfache und kostengünstige Möglichkeit der Identifizierung von Risikopersonen darstellen und helfen, die Anzahl der Personen, bei denen ein Bluttest durchgeführt werden muss, zu reduzieren⁶⁹. Eine Reihe von Risiko-Scores wurde in diesem Zusammenhang entwickelt (z. B. in Finnland, Großbritannien)¹⁰¹.

Screening-Verfahren können auch mittels biochemischer Testverfahren durchgeführt werden.

1.2.2.3.2 Screening-Tests

Biochemische Screening-Tests für Diabetes und dessen Vorstufen erfolgen durch Messung der Glukosekonzentration in Blut oder Harn.

Nüchtern-Plasma-Glukose / Fasting plasma glucose (FPG)

Die Nüchtern-Plasma-Glukose wird nach mindestens acht Stunden^{42, 133} ohne Kalorienaufnahme im venösen Blut gemessen. Diese Bestimmung stellt eine Möglichkeit dar zu testen, inwieweit der Körper es vermag, einen Glukosegleichgewichtszustand bei Nahrungskarenz einzuleiten. Es gibt Hinweise darauf, dass eine diesbezügliche Störung vor allem auf eine zu geringe Insulinausschüttung zurückzuführen ist¹⁹. Die FPG-Messung wird von der ADA als bevorzugter Screening-Test empfohlen⁴².

Gelegenheits-Plasma-Glukose / Random plasma glucose (RPG)

Der Vorteil einer Messung der Gelegenheits-Plasma-Glukose ist, dass sie ohne jegliche Vorbereitung stattfinden kann. Sie ist jedoch weder reproduzierbar noch standardisierbar, da die Resultate stark vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit abhängen³⁹. RPG-Tests sind nicht als allgemeine Screening-Methode geeignet, vor allem leichte und mittelgradige Dysglykämien (Abnormalitäten im Glukosestoffwechsel) sind nicht adäquat nachweisbar⁹⁷. Ein Wert von über 11,1 mmol/l bzw. 200 mg/dl kann laut ADA zur Diagnose von DMT2 herangezogen werden, wenn am darauffolgenden Tag eine bestätigende Messung mittels FPG-Bestimmung, OGTT (anhand der ADA-Grenzwerte für Diabetes) oder einer zweiten Gelegenheits-Plasmaglukoseüberschreitung bei zusätzlichem Vorhandensein von Symptomen stattfindet⁴².

Oraler Glukosetoleranztest – OGTT

Nach Messung der Nüchtern-Plasma-Glukose werden zumeist 75 g Glukose in Wasser aufgelöst zum raschen Trinken (innerhalb von fünf Minuten) verabreicht. Nach zwei Stunden wird der Plasmaglukosewert bestimmt. Dieser Wert ist ein Maß für postprandiale Glukosewerte, welche die einzige Möglichkeit darstellen, IGT zu messen¹³³. Es gibt Hinweise darauf, dass IGT vor allem auf peripherer Insulinresistenz beruht (verminderte Wirkung des Insulins, Glukose aus der Blutbahn in die Körperzellen aufzunehmen)¹⁹.

Der OGTT stellt mit den enthaltenen zwei unterschiedlichen Messungen den Goldstandard für die Definition von Diabetes und dessen Vorstufen dar¹³³ und bestimmt per definitionem eine 100%ige Sensitivität. Allerdings ist dieser Test relativ aufwendig und dadurch teuer. Hinzu kommt, dass seine Reproduzierbarkeit geringer ist, als eine FPG-Messung⁴². Außerdem finden sich in der Literatur uneinheitliche Vorgaben bzgl. der Menge der verabreichten Glukose vor Durchführung des OGTT.

Kapillare Blutzuckermessung

Da die Blutabnahme nur mittels eines kurzen Stichs in die Fingerkuppe erfolgt, ist diese Methode sehr einfach und kostengünstig und wird in der Regel in Schwellenländern angewendet. Die Auswertung passiert trockenchemisch anhand eines einzelnen Blutropfens. Die kapillare Blutzuckermessung wird von WHO und ADA nicht als Diagnose-Instrument empfohlen. Für kapillare postprandiale Messungen gibt es eigens definierte Grenzwerte, die Nüchternwerte sind gleich den Plasmawerten¹³³.

HbA1c (glykosyliertes Hämoglobin)

Erythrozytäres Hämoglobin wird verhältnismäßig zur Blutglukosekonzentration irreversibel glykosyliert. Das Produkt HbA1c spiegelt die durchschnittlichen Blutglukosewerte der letzten zwei bis drei Monate wider und hat sich für die Verlaufskontrolle eines erhöhten Blutzuckers bei Patienten mit Diabetes etabliert. Die Messung benötigt keine besonderen Vorbereitungen wie etwa Nahrungskarenz. Die Anwendbarkeit für die Diagnose von Diabetes ist noch nicht gänzlich geklärt und wird im Rahmen dieses HTA-Berichts diskutiert^{38, 133}. In den aktuellen Standards der ADA wird HbA1c-Messung als Diagnosemöglichkeit angeführt.

Harnzuckermessung

Die sehr einfache und kostengünstige Teststreifen-Messmethode hat bei hoher Spezifität eine sehr niedrige Sensitivität und kann deshalb für Screening-Maßnahmen nicht empfohlen werden^{38, 128}.

Fruktosamin

Der Fruktosaminwert ist ein Maß für das gesamte glykosylierte Serumprotein im Blut. Die Messung kann ohne vorangehende Nahrungsmittelkarenz und daher unabhängig vom kurzfristigen Blutglukosespiegel stattfinden. Die Leistungsfähigkeit dieses Tests liegt aber hinter der von Glukose- und HbA1c-Messungen³⁸.

Insulin-Sensitivitätstests oder -Indizes können zur Diagnose von Diabetes dienen, werden aber vorrangig für die Erforschung der Hintergründe der Erkrankung im Rahmen von Studien verwendet, da sie als Screening-Maßnahmen zu arbeitsintensiv, zeitaufwendig und teuer sind⁹⁸.

Zu nichtinvasiven Methoden zählen **spektroskopische Methoden**, die Diabetesstufen mittels Analyse von Lichtabsorptions-Veränderungen bei Hautpartikeln z. B. durch Glykosylierung messen. Einzelne Studien zeigen Potenzial für eine mögliche Anwendung als Screeningtool, allerdings müssten diese Methoden noch weiter entwickelt werden¹⁴.

Zur Qualitätssicherung eines DMT2-Screenings mittels biochemischer Tests ist zu sagen, dass die zur Diagnose führenden Blutzuckermessungen nicht während akuter Erkrankungen (z. B. Infektionen) oder unter Medikation gewisser Substanzen (z. B. Kortikosteroide) durchgeführt werden sollten. Die Messung der Nüchternglukose soll nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz und Nikotinabstinenz erfolgen. Weiters ist die laborchemische Bestimmung der Nüchtern-Plasma-Glukose jener mittels Teststreifen vorzuziehen (19,20). Sowohl kapilläres Blut aus der Fingerkuppe als auch venöses Blut aus der Cubitalvene sind für die Bestimmung des Blutglukose-Wertes geeignet³.

1.2.2.3.3 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien für DMT2 bzw. die Vorstufen werden von der American Diabetes Association (ADA) und der World Health Organisation (WHO) wie folgt angegeben:

Tabelle 1.2: Diagnosekriterien der ADA und WHO

Test	ADA ⁴¹		WHO ¹³³		
	FPG	2hPG	FPG		2hPG
Normale FPG oder 2hPG	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	< 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l)		implizit: <140 mg/dl (< 7,8 mmol)
IFG	100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)		110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l)	und*	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
IGT		140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)	126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)	und	≥ 140 und <200 mg/dl (≥ 7,8 und <11,1 mmol/l)
DMT2	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	oder	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

ADA = American Diabetes Association, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = Fasting plasma glucose, IFG = Impaired fasting glucose, IGT = Impaired glucose tolerance, WHO = World Health Organization, 2hPG = Plasmaglukose nach zweistündiger Verdauungsphase von 75 g Glukose

Quellen: Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes mellitus, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003, Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia, WHO 2006

Ab bestimmten Grenzen der aktuellen Blutzuckerkonzentration wird manifester DMT2 diagnostiziert. IFG und IGT werden von der ADA unter dem Begriff Prädiabetes, von der WHO unter dem Begriff intermediärer („intermediate“) Diabetes zusammengefasst. Im folgenden HTA-Bericht wird für die Vorstufe des Diabetes der Begriff „Prädiabetes“ verwendet.

Im KORA-Survey 2000 wurde unter Verwendung des OGTT eine Prävalenz eines nicht-diagnostizierten DMT2 von 8,2 Prozent unter den 55- bis 74-Jährigen festgestellt⁶⁸. Bei 16 Prozent der Probanden wurde eine IGT festgestellt; schätzungsweise 6 Prozent dieser Personen werden pro Jahr einen manifesten DMT2 entwickeln. Die Autoren vermuten, dass DMT2 oft erst bis zu zehn Jahren nach seinem Auftreten diagnostiziert wird; zum Zeitpunkt der Diagnose finden sich bereits Zeichen von Spätschäden. Sie diskutieren deshalb, welchen Stellenwert die Früherkennung eines gestörten Glukosestoffwechsels durch Screening hat.

Entsprechend den Empfehlungen der ADA, auf denen beispielsweise auch die Leitlinien der ÖDG basieren, sollten Risikogruppen und die Gesamtbevölkerung ab dem 45. Lebensjahr, besonders bei Personen mit BMI ≥ 25 kg/m², auf DMT2 gescreent werden. Empfohlen wird weiters ein Screening-Intervall von drei Jahren für getestete Personen mit normalen Werten⁶. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass diese Empfehlungen lediglich auf einem Expertenkonsensus beruhen, weshalb es international und national unterschiedliche Empfehlungen vor allem in Bezug auf das Lebensalter, ab dem ein allgemeines Screening durchgeführt werden sollte, gibt⁹³.

Die WHO empfiehlt das Testen von Personen mit einem möglichen Diabetesrisiko (opportunistisches Case-finding), wenn diese wegen anderer Gründe den Arzt aufsuchen, unter den folgenden Voraussetzungen:

- Der Person wurde der Grund des Screening-Tests erklärt.
- Das Gesundheitswesen hat klinische Möglichkeiten für die Versorgung der positiv gescreenten Personen.
- Messmethoden mit adäquater Sensitivität und Spezifität stehen zur Verfügung.
- Psychosozialen Bedürfnissen der positiv sowie negativ getesteten Personen kann entsprochen werden.
- Das Gesundheitssystem kann effektive präventive Strategien für Personen, bei denen ein Risiko für die Erkrankung festgestellt wurde, zur Verfügung stellen.

Laut WHO sollte bei Erfüllung dieser Voraussetzungen ein opportunistisches Screening mit einer evidenzbasierten Strategie durchgeführt werden, die kardiovaskuläre Risiken sowie regionale gesundheitspolitische Prioritäten beachtet.

1.2.3 Aktuelle Lage und Empfehlungen bzgl. DMT2-Screening für Österreich

Die österreichische Sozialversicherung befürwortet in einem Dokument zur „Vorsorgeuntersuchung neu“ ein generelles Screening bei über 55-Jährigen und bei Personen von 19 bis 55 Jahren mit erhöhtem Diabetesrisiko. Empfohlen wird ein Intervall von drei Jahren⁹³.

In Österreich wird derzeit ein strukturiertes Diabetes-Screening hauptsächlich im Rahmen der konsensual von Sozialversicherung und Österreichischer Ärztekammer entwickelten Vorsorgeuntersuchung neu durchgeführt. Im Rahmen dieses Programmes, das eine Vielzahl an Untersuchungen und Verfahren mit Gesundheitsnutzen und günstiger Nutzen-Schadens-Bilanz umfasst, wird primär ein Risiko-Score des Patienten erstellt und eine Messung der Nüchternblutglukose im Blut vorgenommen, wobei bei widersprüchlichen Ergebnissen oder Grenzwert-Messungen (Blutglukose zwischen 110 und 125 mg/dl; nach WHO-Kriterien) ein OGTT als Second-stage-Test durchgeführt wird³.

Weiters wird ein Diabetes-Screening u. a. bei betriebsärztlichen Kontroll- und Einstellungsuntersuchungen, Einstellungsuntersuchungen des Bundesheeres, bei betrieblichen Strahlenschutzuntersuchungen, Untersuchungen vor Beamtenpragmatisierungen und bei Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen ist seit 1.1.2010 ein verpflichtender oraler Glukosetoleranztest vorgesehen, d.h. alle werdenden Mütter werden auf DMT2 gescreent.

Ansonsten können im Screeningbereich lediglich lokal begrenzte Initiativen identifiziert werden (der Fonds Gesundes Österreich führt im Rahmen von Blutzuckertesttagen in einzelnen Gemeinden Tests zur Entdeckung von bisher unerkannten Diabetikern durch und verwendet Fragebögen zur Risikoabklärung; außerdem gibt es diverse Vorsorgeprogramme, insbesondere vonseiten der Sozialversicherungsträger).

Wie viele Personen damit insgesamt erreicht werden, ist mangels spärlicher Veröffentlichung von Zahlen unklar. Laut aktuellen Daten des österreichischen Hauptverbandes unterziehen sich jährlich ca. 12,4 Prozent der Bevölkerung einer Vorsorgeuntersuchung (Daten aus dem Jahr 2007), wobei aufgrund der Tatsache, dass die Einzelperson im Durchschnitt nur alle drei Jahre zur Untersuchung geht, nur knapp 40 Prozent der Bevölkerung mit der Vorsorgeuntersuchung erreicht werden⁹⁴. Außerdem waren im Jahr 2007 nur 60 Prozent aller Personen, die die Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen haben, älter als 45 Jahre.

1.2.4 Gesundheitsökonomische Informationen

Die Werte für Ausgaben in Österreich zu DMT2 liegen nur fragmentarisch vor, sie beziehen sich vor allem auf Krankenhaus- und Medikamentenkosten der einzelnen Krankenkassen. Die Wiener Gebietskrankenkasse gibt einen stark ansteigenden finanziellen Aufwand für Diabetes an. So wurden 1995 260.000 Packungen Antidiabetika verordnet und 2005 600.000. Die dadurch anfallenden Heilmittelkosten haben sich in diesem Zeitraum fast verdoppelt (von 7,5 auf 13,3 Millionen Euro)¹³⁴. Es liegt keine publizierte Kostenstudie zu Diabetes für Österreich vor.

Allerdings gibt es zwei ausführliche Kostenrechnungen für Deutschland^{75, 81}. Die neuere Studie aus dem Jahr 2005 berechnet die Kosten von Diabetes mellitus (alle Formen), wobei die Autorinnen und Autoren von einem Anteil von 90 Prozent DMT2 ausgehen. Die direkten Gesundheitskosten eines Diabetikers in Deutschland beliefen sich nach dieser Studie für das Jahr 2001 auf durchschnittlich 5.262 Euro; das sind 2.507 Euro mehr, als Nicht-Diabetiker/innen im Durchschnitt an direkten Gesundheitskosten verbrauchen. An indirekten Kosten durch Arbeitsausfälle verursachten Diabetiker/innen im Durchschnitt 1.328 Euro an Mehrkosten im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen und -Diabetikern⁷⁵. Die zweite Kostenstudie für Deutschland schätzt für das Jahr 1998 direkte Mehrkosten (im Vergleich zu nicht Betroffenen) für Typ-2-Diabetiker/innen auf ca. 3.000 DM (entspricht 1.533,88 Euro¹)⁸¹.

Ein wesentlicher Aspekt hinsichtlich der Krankheitskosten von Diabetes mellitus ist, dass der Großteil der Mehrkosten durch Folgeerkrankungen entsteht. So gehen beide deutschen Kostenstudien von einem Anteil an den Mehrkosten von über drei Viertel durch Folgeerkrankungen aus. Der weitaus geringere Anteil fließt in die Behandlung der Grunderkrankung^{75, 81}.

Aufgrund der steigenden Anzahl an Diabetikerinnen und Diabetikern ist in den nächsten Jahren mit einem enormen Anstieg der Kosten zu rechnen. Diese Entwicklung wird durch die steigende Lebenserwartung verstärkt, da der Anteil von Diabetikerinnen und Diabetikern mit diabetesbedingten Folgeerkrankungen mit dem Alter stark zunimmt⁷⁵.

¹ Berechnet mit dem Wechselkurs zum Zeitpunkt der Umstellung auf den Euro (1. Jänner 2002).

2 Forschungsfragen

Vonseiten einiger Diabetes-Fachgesellschaften und -Initiativen besteht der Wunsch nach allgemeinen (bevölkerungsdeckenden und/oder altersunabhängigen) Screening-Aktionen. Diesen Forderungen stehen Empfehlungen nach risiko- oder altersabhängigem Diabetes-Screening entgegen.

Gegenwärtig liegt es im Ermessen des einzelnen Allgemeinmediziners, welcher Patient als Risikoperson für die Entwicklung eines DMT2 eingestuft wird.

Die festgelegte Fragestellung lautet: Wie sind Effektivität und Effizienz eines DMT2-Screenings zu beurteilen?

Folgende Forschungsfragen wurden definiert:

- Wie ist die Effektivität eines allgemeinen DMT2-Screenings zu beurteilen?
- Wie ist die Effektivität eines zielgruppenspezifischen DMT2-Screenings (z. B. älter als 45, Übergewicht usw.) zu beurteilen?
- Welcher Screening-Test scheint für das jeweilige Screening-Verfahren am besten geeignet zu sein?
- Wie sollte das Setting für das jeweilige Screening sein?

In einem zweiten Schritt soll in Absprache mit dem Auftraggeber folgende Frage beantwortet werden:

- Wie ist die Effizienz der unterschiedlichen Diabetes-Typ-2-Screening-Strategien zu beurteilen?

Unter 4.3 werden Empfehlungen zur methodischen Vorgangsweise zur Bearbeitung der ökonomischen Aspekte (Effizienz) eines DMT2-Screenings abgegeben.

3 Methodik

Vorliegender Bericht wurde unter Heranziehung des Prozesshandbuchs der GÖG/BIQG erstellt (Version 2008).

3.1 Suchstrategie und Datenquellen

Es wird eine systematische Literatursuche in zehn internationalen Literaturdatenbanken unter Verwendung der im Anhang angeführten Suchstrategie durchgeführt. Dabei werden Schlagwortgruppen gebildet. Diese enthalten Begriffe inklusive relevanter Synonyme zu:

1. Diabetes bzw. gestörte Glukosetoleranz,
2. Screening,
3. Testverfahren,
4. Sensitivität und Spezifität bzw. Effektivität.

Es erfolgt keine Einschränkung des Suchzeitraums (Zeitpunkt der Suche: 17. 7. 2008). Publikationen, die nicht deutsch- oder englischsprachig sind, werden ausgeschlossen, ebenso werden Duplikate gefiltert.

Eine zusätzliche Handsuche wird durchgeführt (z. B. Internetrecherche, Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien).

3.2 Selektionskriterien

3.2.1 Erstselektion

Im Rahmen der Erstselektion werden für die Auswahl der Abstracts zur Bestellung der Volltexte folgende in Tabelle 3.1 dargestellte Selektionskriterien verwendet:

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts

Einschlusskriterien

Medizinische Einschlusskriterien

E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (Text passt laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort zur Fragestellung)

E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien

E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen

E4 Guidelines/Leitlinien

E5 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Österreich

E6 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und zu Aspekten von Präventionsmaßnahmen)

Ökonomische Einschlusskriterien

E7 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen

E8 Studien mit Kosten-Analyse

E9 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn

Weitere Einschlusskriterien

E10 Behandlung ethischer, sozialer oder rechtlicher Aspekte

Ausschlusskriterien

Formale Ausschlusskriterien

A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind

A1a Studien ohne Bezug auf Österreich oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)

A2 Duplikate

Thematische Ausschlusskriterien

A3 Andere Erkrankung als Schwerpunkt (z. B. DMT1)

A4 Andere Zielgruppen: Kinder; Ethnizität vorwiegend Nicht-Kauskasier (Definition > 50 %)

A5 Screening/Tests für Folgeerkrankungen

A6a Therapeutische Studien (z. B. medikamentöse Therapie; Tests zur Überprüfung der medikamentösen Therapie (drug monitoring)

A6b Studien/Untersuchungen zu genetischen Markern

A6c Risikofaktoren für DMT2

A8 Andere Fragestellung

Studiendesign

A9 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc. (d. h. „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)

A10 Fallstudien

A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht systematischer „Review“; Bücher

A12 Studien mit nicht humanspezifischem Schwerpunkt

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

3.2.2 Zweitselektion

3.2.2.1 Medizinische Volltexte

Die vorliegenden Volltexte werden anhand der in Tabelle 3.2 angeführten Selektionskriterien geprüft. Alle Studien, die eines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden ausgeschlossen. Die Selektionskriterien für den Bereich Screening-Tests wurden um die folgenden Ausschlusskriterien erweitert: A7a = $n < 20$ und A7b = das Vorliegen von nur einer einzelnen Publikation zu einem Test. Alle Studien, die die formalen und medizinischen Einschlusskriterien erfüllen und eines der bei den Einschlusskriterien genannten Studiendesigns aufweisen, werden in die zu bewertende Literatur eingeschlossen. Alle übrigen Texte dienen potenziell als Hintergrundliteratur.

Tabelle 3.2: Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte

Einschlusskriterien

Medizinische Einschlusskriterien

- E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (Text passt laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort zur Fragestellung)
- E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien
- E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
- E4 Guidelines/Leitlinien
- E5 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Österreich
- E6 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und zu Aspekten von Präventionsmaßnahmen)

Ökonomische Einschlusskriterien

- E7 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen
- E8 Studien mit Kosten-Analyse
- E9 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn

Weitere Einschlusskriterien

- E10 Behandlung ethischer, sozialer oder rechtlicher Aspekte

Ausschlusskriterien

Formale Ausschlusskriterien

- A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
- A1a Studien ohne Bezug auf Österreich oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)
- A2 Duplikate

Thematische Ausschlusskriterien

- A3 Andere Erkrankung als Schwerpunkt (z. B. DMT1)

A4 Andere Zielgruppen: Kinder; Ethnizität vorwiegend Nicht-Kauskasier (Definition > 50 %)

A5 Screening/Tests für Folgeerkrankungen

A6a Therapeutische Studien (z. B. medikamentöse Therapie; Tests zur Überprüfung der medikamentösen Therapie (drug monitoring);

A6b Studien/Untersuchungen zu genetischen Markern

A6c Risikofaktoren für DMT2

A8 Andere Fragestellung

Studiendesign

A9 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc. (d. h. „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)

A10 Fallstudien

A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht systematischer „Review“; Bücher

A12 Studien mit nicht humanspezifischem Schwerpunkt

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

3.2.2.2 Ökonomische Volltexte

Die dem ökonomischen Teil zugeordneten Volltexte werden anhand der in Tabelle 3.3 angeführten Selektionskriterien geprüft. Alle Studien, die eines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden ausgeschlossen. Alle Studien, die die formalen und medizinischen Einschlusskriterien erfüllen und eines der bei den Einschlusskriterien genannten Studiendesigns aufweisen, werden in die zu bewertende Literatur eingeschlossen. Alle übrigen Texte dienen, zuzüglich Lehrbuchliteratur u. Ä., bei ausreichender Relevanz und Qualität als Hintergrundliteratur.

Tabelle 3.3: Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte

Einschlusskriterien

Medizinische Einschlusskriterien

E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (Text passt laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort zur Fragestellung)

E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien

E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen

E4 Guidelines/Leitlinien

E5 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Österreich

E6 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und zu Aspekten von Präventionsmaßnahmen)

Ökonomische Einschlusskriterien

E7 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen

E8 Studien mit Kosten-Analyse

E9 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn

Weitere Einschlusskriterien

E10 Behandlung ethischer, sozialer oder rechtlicher Aspekte

Ausschlusskriterien

Formale Ausschlusskriterien

A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind

A1a Studien ohne Bezug auf Österreich oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)

A2 Duplikate

Thematische Ausschlusskriterien

A3 Andere Erkrankung als Schwerpunkt (z. B. DMT1)

A4 Andere Zielgruppen: Kinder; Ethnizität vorwiegend Nicht-Kauskasier (Definition > 50 %)

A5 Screening/Tests für Folgeerkrankungen

A6a Therapeutische Studien (z. B. medikamentöse Therapie; Tests zur Überprüfung der medikamentösen Therapie (drug monitoring)

A6b Studien/Untersuchungen zu genetischen Markern

A6c Risikofaktoren für DMT2

A8 Andere Fragestellung

Studiendesign

A9 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc. (d. h. „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)

A10 Fallstudien

A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht systematischer „Review“; Bücher

A12 Studien mit nicht humanspezifischem Schwerpunkt

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

3.3 Bewertung der Studienqualität

3.3.1 Medizinische Volltexte

Zur Bewertung der Studienqualität der medizinischen Volltexte werden folgende Kriterien herangezogen:

- Studiendesign/Protokoll (z. B. Setting, Untersuchungsabfolge, Ein- und Ausschlusskriterien; Bewertung bzw. Definition von Endpunkten)
- Beschreibung der Interventionen, bzw. Screening-Verfahren
- Patientenselektion (z. B. Beschreibung der Studienpopulation, Methode der Rekrutierung der Patienten und eventueller Kontrollen, Definition der Kohorte bei retrospektiven Studien)
- Auswertung/Interpretation der Daten (z. B. blinde versus offene Auswertung, Definition/Klassifikation der Screening-Ergebnisse)
- Datenanalyse und statistische Auswertung (z. B. Datenaufbereitung, Beschreibung und Begründung von Klassenbildung, Angabe von abgeleiteten Effektschätzern wie z. B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte sowie Konfidenzintervalle)
- Charakteristika von Index- und Kontrollpatienten/Patientenfluss (z. B. Anzahl der untersuchten Patienten, Beschreibung der Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien)
- Diskussion designtypischer Biasformen
- Generalisierbarkeit (externe Validität) (z. B. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in anderen Settings bzw. Abhängigkeit von der Interpretation, Abhängigkeit bzw. Änderung der Richtung der Ergebnisse von Krankheitsstadium, Komorbidität, Alter, Geschlecht etc.)⁸⁶

3.3.2 Ökonomische Volltexte

Die im folgenden dargestellte „Zehn-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen“ von Drummond et al.³² wird für eine erste Grobselektion der ökonomischen Volltexte herangezogen.

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
Wurden sowohl Kosten als auch Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen?
Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?
2. Wurden die konkurrierenden Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden alle relevanten Alternativen erwähnt?
3. Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet?
Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen?
Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurde eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert?
Wurden alle relevanten Perspektiven angeführt (hierzu zählen die volkswirtschaftliche Perspektive, die Perspektive des Gesundheitswesens und der Patienten)? Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?

5. Wurden Kosten und Wirkungen in geeigneten physischen Einheiten angeführt (beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, gewonnene Lebensjahre)?
Wurden Angaben zum Ressourcenverbrauch gemacht? Wurden alle wichtigen Parameter eingeschlossen? Wurde auf Bemessungsprobleme (z. B. bei gemeinsamer Ressourcennutzung) entsprechend Rücksicht genommen?
6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?
Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten? Wurde eine für die Fragestellung geeignete Methode zur Bewertung der Wirkung (Wirksamkeit) herangezogen?
7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?
Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt?
Wurden zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative den zusätzlichen Wirkungen gegenübergestellt?
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt?
Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt? Wurden die gewählten Bandbreiten oder Verteilungen und die Form der Sensitivitätsanalyse begründet?
10. Beinhaltete die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen?
Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings übertragbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen, z. B. ethische? Wurden Aspekte der Umsetzung diskutiert?

3.4 Datenextraktion und Datensynthese

3.4.1 Medizinische Volltexte

Die wesentlichen Parameter der Methodik und Datenqualität sowie die Ergebnisse der ausgewählten Literatur werden in tabellarischer Form aufgelistet (im Anhang). Die genauen Ergebnisse (Werte) der einzelnen Studien finden sich nicht im Text, sondern nur in den Tabellen im Anhang, um den Haupttext lesbar zu machen. Die Bewertung erfolgt sowohl tabellarisch (im Anhang) als auch textlich. Die für den medizinischen Hintergrund relevanten Publikationen werden textlich dargestellt.

3.5 Reviewprozess

Dieser HTA-Bericht wurde sowohl einem internen als auch einem externen Review unterzogen. Bei der internen Begutachtung wurde der Bericht von einem GÖG/BIQG-Mitarbeiter auf Vollständigkeit, Plausibilität und Einhaltung formaler Vorgaben überprüft. Der vorläufige Endbericht wurde von Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Stv. Leiter der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Univ.-Klinik für Innere Medizin III, begutachtet. Seine Anmerkungen wurden in den Bericht eingearbeitet. In weiterer Folge wurde der Bericht öffentlichen Stellungnahmeverfahren auf der Website der Gesundheit Österreich GmbH unterzogen. Die eingelangten Stellungnahmen wurden, sofern relevant, in den Bericht eingearbeitet und in einem eigenen File dokumentiert und kommentiert („Dokumentation und Kommentierung der eingelangten Stellungnahmen“). Dieses Dokument ist unter www.goeg.at einsehbar.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literatursuche

4.1.1 Erstselektion

Anhand der Literatursuche werden 3.392 Abstracts bestellt. Nach einer Selektion der Abstracts anhand oben genannter Selektionskriterien verbleiben 333 Abstracts, die als Volltext bestellt werden.

4.1.2 Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung liegen 279 der bestellten Volltexte vor, die restlichen bestellten Volltexte waren nicht lieferbar. Nach der Selektion anhand der in Kapitel 3.2.2 genannten Kriterien werden 71 Texte ausgeschlossen.

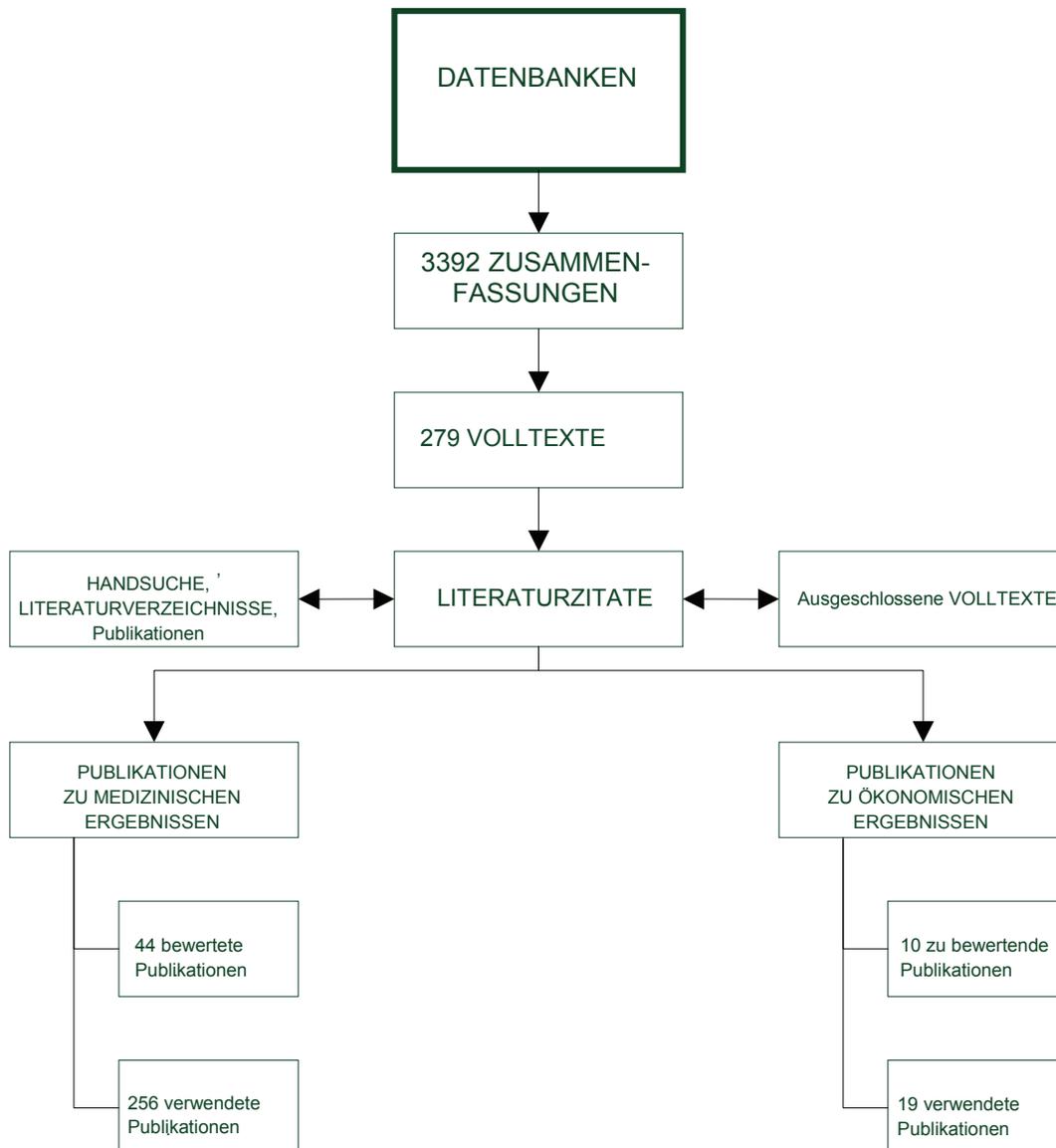
4.1.3 Handsuche

Im Zuge der Internetrecherche und Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien wurden fünfzig Publikationen per Handsuche ergänzt.

4.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses und resultierender Studienpool

In folgender grafischer Darstellung wird der Selektionsprozess veranschaulicht.

Abbildung 4.1: Darstellung des Selektionsprozesses



Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

4.2 Ergebnisse der medizinischen Studien

4.2.1 Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Screening-Tests

Die einzige systematische Übersichtsarbeit zum Thema Screening-Tests stammt von Bennett et al.¹² (vgl. Tabelle 8.2). Der Zweck der Publikation mit dem Titel „HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review“ von Bennett et al. ist die Bewertung

der Validität von glykosyliertem Hämoglobin als Screening-Methode für die Früherkennung von DMT2 mittels Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse im Vergleich zu FPG-Bestimmung und OGTT als Standard.

Von neun eingeschlossenen Studien beziehen sich drei auf eine primär nicht kaukasische Population, fünf Studien werden in Kapitel 4.2.2 im Rahmen des vorliegenden HTA diskutiert. Die verbleibende Studie mit dem Titel „The relative merits of haemoglobin A1c and fasting glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects“ von Wiener und Roberts¹³⁵ aus dem Jahr 1998 vergleicht Risikopatienten aus zwei Städten in Großbritannien und schließt 401 Personen im Alter von 13 bis 92 Jahren ein. Die Diabetesprävalenz ist in dieser Studienpopulation sehr hoch und beträgt 44 Prozent.

Tabelle 4.1: Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Diabetes Typ 2 mittels unterschiedlicher HbA1c- und FPG-Grenzwerte

DMT2	Sensitivität	Spezifität
HbA1c (DCCT Äquivalent) \geq 6,9 %	64,0 %	91,0 %
HbA1c (DCCT Äquivalent) \geq 7,4 %	50,6 %	98,2 %
HbA1c (DCCT Äquivalent) \geq 7,6 %	41,0 %	100 %
FPG \geq 6 mmol/l	89,9 %	78,1 %
FPG \geq 6,9 mmol/l	65,9 %	87,9 %

DCCT = Diabetes Control and Complication Trial, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = Nüchtern glukose, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin

Quelle: Bennett et al.¹²; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Der systematische Review hat keine klare Evidenz dafür gefunden, dass HbA1c oder FPG besser für das Screening von Diabetes oder IGT geeignet ist. Insgesamt hatte die Messung von HbA1c eine niedrigere Sensitivität, aber eine höhere Spezifität als FPG-Bestimmungen bezüglich der Diagnose von DMT2. Die Kosten für HbA1c-Tests sind zurzeit höher als die für FPG. Keiner der Test ist effektiv für die Diagnose von IGT, was laut Autoren nicht überraschen sollte, da diese Untersuchungen Glukose-Verabreichung nicht mit einbeziehen.

Die Arbeit kommt zum Schluss, dass HbA1c- und FPG-Messungen eine vergleichbare Effektivität als Screeningtools für eine frühe Diagnose von DMT2 aufweisen, dass aber beide für die Diagnose von IGT nicht geeignet sind. Hierfür ist der OGTT unerlässlich.

4.2.2 Primärstudien zu Screening-Tests

Im Folgenden werden zehn primäre Querschnittsstudien bewertet, welche die Präzision von FPG- und/oder HbA1c-Messungen im Vergleich zum oralen Glukosetoleranztest für die Diagnose von Diabetes untersuchen. Zusätzlich werden relevante Ergebnisse einer Studie behandelt, die unter Punkt 4.2.5.8 vollständig bewertet wird. Wenn nicht ausdrücklich angeführt, dann wurde Diabetes mellitus definiert nach den ADA-1997- beziehungsweise den WHO-1999-Kriterien, die dieselben Grenzwerte beinhalten, aber dem OGTT unterschiedli-

ches Gewicht beimessen. Alle Autoren bis auf Saydah et al.¹⁰⁹ haben in ihren Studien Personen mit zuvor diagnostiziertem Diabetes ausgeschlossen beziehungsweise keine Personen mit Glukosewerten im Diabetesbereich untersucht.

Im Allgemeinen wurden in den Primärstudien zu Screening-Tests die Angaben zu Sensitivität und Spezifität für Schlussfolgerungen zur Diagnoseeffektivität analysiert. Perry et al.⁹⁶ geben nur die Sensitivität an, und Resnick et al.¹⁰² führen einen Vergleich von Subpopulationen durch, dem zufolge diese Maße nicht aussagekräftig sind. Die Sensitivität gibt die Eignung des Tests an, Personen mit Diabetes/IGT/IFG vollständig herauszufiltern; die Spezifität beschreibt das Potenzial des Tests, ausschließlich Personen mit der jeweiligen Erkrankung zu erfassen.

Aussagen zum PPV und zum NPV, die beide ein Maß für die diagnostische Ausbeute darstellen, werden nicht bewertet. Der Grund dafür ist, dass diese Messwerte direkt prävalenzabhängig sind, weshalb Vergleiche zwischen den vorliegenden Studien, die sich auf sehr unterschiedliche Populationen beziehen, nicht aussagekräftig wären. Darüber hinaus enthielten weniger als die Hälfte der bewerteten Studien Angaben zu PPV und NPV.

Tabelle 4.2: Bewertete Primärstudien zu Screening-Tests

Autor, Jahr	Titel
Sainaghi et al. (2007)	Poor Specificity of fasting Plasma Glucose Cut-Off Values in Ruling Out Glucose Intolerance: The Complementary Usefulness of OGTT
Colagiuri et al. (2004)*	Screening for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Metabolism
Schmidt et al. (2003)	Detection of undiagnosed Diabetes and Other Hyperglycemia States, The Artherosclerosis Risk in Communities Study
Carnevale Schianca et al. (2003)	The Significance of Impaired Fasting Glucose Versus Impaired Glucose Tolerance
Jesudason et al. (2003)	Macrovascular Risk and Diagnostic Criteria for Type 2 Diabetes
Mannucci et al. (2003)	Fasting plasma glucose and glycated haemoglobin in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance
Saydah et al. (2002)	Projected Impact of Implementing the Results of the Diabetes Prevention Program in the U.S. Population
Herdzik et al. (2001)	Diagnostic value of fasting capillary glucose, fructosamine and glycated haemoglobin in detecting diabetes and other glucose tolerance abnormalities compared to oral glucose tolerance test
Perry et al. (2001)	HbA1c Measurement Improves the Detection of Type 2 Diabetes in High-Risk Individuals With Nondiagnostic Levels of Fasting Plasma Glucose
Drzewoski und Czupryniak (2001)	Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals

Resnick et al. (2000)	American Diabetes Association Diabetes Diagnostic Criteria, Advancing Age, and Cardiovascular Disease Risk, Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)
DECODE study group (1999)	Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies

* Diese Studie wird in Punkt 4.2.5.8 vollständig bewertet

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

4.2.2.1 Sainaghi et al. 2007

Sainaghi et al.¹⁰⁶ (vgl. Tabelle 8.3) untersuchen das Diagnosevermögen unterschiedlicher FPG-Grenzwerte, einschließlich der ADA-2003-Werte für die Diagnose von Glukose-Intoleranz, die als $2hPG \geq 7,8$ mmol/l bzw. 140 mg/dl definiert ist; diese Definition schließt IGT und postprandial identifizierbaren Diabetes mit ein.

Insgesamt 654 Personen werden über eine allgemeine interne Station, die an einer medizinischen Hochschule angesiedelt ist, rekrutiert und nach einer mindestens fünf Tage dauernden gewichtsstabilisierenden Diät (Nahrungsenergie-Zusammensetzung: 55 Prozent Kohlehydrate, 25 Prozent Fett, 20 Prozent Protein) und der Karenz von anstrengenden körperlichen Tätigkeiten in die Studie mit einbezogen.

Tabelle 4.3: Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher FPG-Grenzwerte für die Diagnose von mittels 2hPG-Messung identifiziertem Diabetes/IGT

Anhand von 2hPG-Werten identifizierter Diabetes/IGT ($\geq 7,8$ mmol/l)	Sensitivität	Spezifität
FPG $\geq 7,0$ mmol/l	8,6 %	99,6 %
FPG $\geq 6,1$ mmol/l	30,7 %	91,6 %
FPG $\geq 5,6$ mmol/l	56,4 %	76,0 %
FPG $\geq 5,0$ mmol/l	76,4 %	45,3 %
FPG $\geq 4,4$ mmol/l	92,9 %	15,8 %

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75g Glukose, FPG = Nüchternglukose (fasting plasma glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)

Quelle: Sainaghi et al.¹⁰⁶; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Die Betrachtung der Verteilung von einerseits Personen mit normalen 2hPG-Werten ($< 7,8$ mmol/l) und andererseits Personen mit 2hPG-Werten im IGT- oder Diabetes-Bereich ($\geq 7,8$ mmol/l) anhand ihrer FPG-Werte zeigt einen weitreichenden Überlappungsbereich. Im Überlappungsbereich haben Personen mit normaler postprandialer Glukose und erhöhter postprandialer Glukose dieselben Nüchternglukosewerte. Dies bedeutet, dass, welcher FPG-Grenzwert auch immer gewählt wird, es immer Personen geben wird mit veränderten 2hPG-, aber normalen FPG-Messwerten. Ein Senken des Grenzwertes bewirkt eine steigende Sensitivität, hat jedoch eine große Anzahl an falsch-positiven Resultaten (niedrige Spezifität) zur Folge.

Es wird zusammengefasst, dass ein Diabetesscreening mittels FPG-Bestimmung allein, wie es von der ADA vorgeschlagen wird, aufgrund zu niedriger Diagnoseraten für Glukose-Intoleranz nicht effektiv ist und weiters mit hohen Kosten für die Weiterbetreuung von falsch-positiv identifizierten Personen einhergeht. Nur der OGTT repräsentiere eine effektive Screening-Methode für Glukose-Intoleranz.

4.2.2.2 Colagiuri et al. 2004

Siehe Studienbeschreibung unter 4.2.5.8.

In der Studie von Colagiuri et al., welche primär die Verwendung des australischen Protokolls zur Identifizierung von Personen mit undiagnostiziertem Diabetes und gestörter Glukosetoleranz bewertet²⁶, werden im Rahmen des mehrstufigen Screening-Verfahrens Personen mit einem Risikofaktor (vgl. Kapitel 4.2.5.8) mittels biochemischen Tests untersucht. Als primäre Tests werden FPG- und HbA1c-Werte für die Diagnose von Diabetes und IGT/IFG verglichen. Die beiden Tests zeigen sehr ähnliche Ergebnisse, wobei FPG-Messungen in der Diagnose von IGT/IFG Vorteile zeigen.

Tabelle 4.4: Sensitivität und Spezifität von FPG- und HbA1c-Werten für die Diagnose von Diabetes bzw. IGT/IFG

Studienparameter	% der Personen, die einen OGTT benötigen	Diabetes		IGT oder IFG	
		Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
RF + FPG \geq 5,5mmol/l	20,7	79,9 %	79,9 %	51,9 %	86,7 %
RF + FPG \geq 6,1mmol/l	6,6	63,6 %	93,9 %	34,6 %	100 %
RF + HbA1c \geq 5,3 %	19,5	78,7 %	82,8 %	42,0 %	88,2 %

OGTT = Oraler Glukosetoleranztest, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), IFG = Gestörte Nüchternglukose (Impaired fasting glucose), RF = Risikofaktoren, FPG = Nüchternglukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin

Quelle: Colagiuri et al.; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Die letzte Stufe des Verfahrens stellt der OGTT dar. Personen mit FPG-Werten von 5,5 bis 6,9 mmol/l werden getestet, um abzuklären, ob sie Diabetes, IGT oder IFG haben. Personen mit FPG-Werten über diesem Bereich haben laut FPG bereits Diabetes mellitus, und Personen unter 5,5 mmol/l haben mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine postprandiale Störung. Dieses Protokoll erspart einen OGTT bei 75 Prozent der Personen. Bei alternativer Verwendung des unteren Grenzwertes von 6,1 mmol ist der OGTT nur bei 6,6 Prozent der Personen durchzuführen, zeigt aber deutlich geringere Diagnoseraten.

Das australische Screening-Protokoll zeigt, dass FPG und HbA1c sehr ähnliche Ergebnisse liefern bezüglich Diagnose und Fähigkeit, die Anzahl an benötigten OGTT für die Diagnose von Diabetes zu reduzieren. Diabetes wird in acht von zehn Fällen erkannt, und OGTT werden nur bei jeder fünften Person benötigt. Das Protokoll mit FPG-Messung erkennt nur etwa die Hälfte der Personen mit IGT/IFG, jenes mit HbA1c-Messung lediglich 42 Prozent. Jährliches Durchführen des Screenings soll dennoch die Identifizierung dieser Gruppe an Personen mit hohem Präventionspotenzial sicherstellen. Die Autoren berichten, dass Kosten

von Screening-Methoden, welche die Messung von HbA1c im Vergleich zu FPG miteinschließen, in der Regel etwas höher sind.

4.2.2.3 Schmidt et al. 2003

Ziel der Studie von Schmidt et al.¹¹² (vgl. Tabelle 8.4) ist die Evaluation von Screening-Strategien einschließlich FPG- und OGTT-Untersuchung sowie eines Regressionsmodells auf Basis klinischer Informationen für die Diagnose von Diabetes und anderen hyperglykämischen Zuständen (IGT, IFG). Hierzu werden 8.286 Teilnehmerinnen und Teilnehmer der ARIC-Studie („Artherosclerosis Risk in Communities“) im Alter zwischen 53 und 75 Jahren im vierten ARIC-Durchlauf untersucht.

Basierend auf einer randomisiert ausgewählten Hälfte der Studienpopulation (4.143 Personen, learning sample), wird ein Regressionsmodell erstellt, das die Variablen Alter, Körpergröße, Gewicht, Familienanamnese, diagnostizierter Bluthochdruck und systolischer Blutdruck mit einschließt. Bei dem ausgewählten Studienkollektiv finden sich die Risikofaktoren Übergewicht bei 41 Prozent und eine Bluthochdruckerkrankung bei 44 Prozent. Eine Kombination dieser klinischen Faktoren mit FPG-Messungen führt teilweise, verglichen mit FPG-Bestimmung allein, bei Personen mit FPG-Werten < 6,1 mmol zu signifikant höheren Sensitivitäts- und Spezifitätswerten sowohl für Diabetes als auch für IGT.

Mittels FPG-Bestimmung allein wiesen 419 (5,1 %) Personen Diabetes und 1.069 (12,9 %) IFG auf. Ein FPG-Messwert von 6,1 mmol/l erkennt nur 32,6 Prozent der postprandialen Störungen (IGT/Diabetes) und 66,2 Prozent der Diabetes-Fälle mit noch akzeptabler Spezifität.

Tabelle 4.5: Sensitivität und Spezifität für unterschiedliche FPG-Grenzwerte bei normal- und übergewichtigen Personen

n = 4.143	Prozent positiv gescreent	Diabetes/IGT		Diabetes	
		Sn	Sp	Sn	Sp
FPG bei allen					
FPG ≥ 7,0 mmol/l	5,2	12,3 %	99,5 %	38,3 %	99,0 %
FPG ≥ 6,1 mmol/l	17,3	32,6 %	92,9 %	66,2 %	88,8 %
FPG ≥ 5,6 mmol/l	45,7	61,5 %	64,8 %	84,1 %	59,1 %
FPG für BMI ≥ 25					
FPG ≥ 7,0 mmol/l	4,8	11,4 %	99,6 %	35,5 %	99,9 %
FPG ≥ 6,1 mmol/l	15,5	29,6 %	93,8 %	59,3 %	90,0 %

BMI = Body mass index (kg/m²), FPG = Nüchternblutglukose (fasting plasma glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Stichprobenumfang, Sn = Sensitivität, Sp = Spezifität

Quelle: Schmidt et al.¹¹²; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Das Screenen einer Teilpopulation mit BMI ≥ 25 mittels FPG-Messung hat keine Verbesserung der Effektivität ergeben. Screening mit FPG-Werten ≥ 6,1 und anschließender OGTT-Messung, wenn der FPG-Wert zwischen 5,6 mmol und 6,1 mmol beträgt, identifiziert 85,3 Prozent aller Diabetes- und 57,7 Prozent aller IFG-/IGT-Fälle, wobei die Anzahl an benötigten OGTT-Tests auf 28,4 Prozent reduziert werden kann.

Vergleichbare Resultate wurden erhalten, wenn FPG-Werte $\geq 6,1$ mit einem Regressionsmodell auf Basis klinischer Informationen kombiniert wurden.

Screening mittels OGTT erkennt klar Individuen mit Diabetes. Der größte Schwachpunkt des FPG-Grenzwerts von 6,1 mmol ist die niedrige Sensitivität bezüglich postprandialer Hyperglykämie. Screening-Strategien auf Basis von FPG-Bestimmungen, klinischen Informationen und/oder OGTT-Messwerten sind effektiv und praktisch für die Identifizierung von hyperglykämischen Zuständen.

4.2.2.4 Carnevale Schianca et al. 2003

Carnevale Schianca et al.¹⁹ (vgl. Tabelle 8.5) erforschen die diagnostische Effektivität von FBG- versus 2hBG-Werten (Glykämie beim zweiten Test des OGTT) und deren Beziehung zu Insulinausschüttung und Insulinresistenz. Die Studie bezieht sich auf 398 über eine internistische Station rekrutierte Personen, die nach einer mindestens fünf Tage dauernden gewichtsstabilisierenden Diät (Nahrungsenergie-Zusammensetzung: 55 % Kohlehydrate, 25 % Fett, 20 % Protein) und der Karenz von anstrengenden körperlichen Tätigkeiten in die Studie mit einbezogen werden.

Von 398 Personen werden 19 aufgrund von Diabetes ausgeschlossen. Bei den verbleibenden Personen wird mittels 2hBG-Tests folgende diagnostische Einteilung gemacht: 284 normoglykämische Personen, 22 Personen mit IFG, 59-mal wurde IGT diagnostiziert, und 14 Personen hatten IFG und IGT. Die Serumwerte (FBG, 2hBG) sind mit den Plasmawerten (FPG, 2hPG) vergleichbar.

IGT konnte durch die hohe Falsch-negativ-Rate mit nur sehr geringer Sensitivität, hingegen dank der geringen Falsch-positiv-Rate mit guter Spezifität mittels FBG-Tests festgestellt werden:

Tabelle 4.6: Sensitivität und Spezifität für FBG-Werte zur Identifizierung von IGT

IGT	Sensitivität	Spezifität
6,1 < FBG > 6,9 mmol/l	19 %	93 %

FBG = Nüchternblutglukose in Blutserum (fasting blood glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)

Quelle: Carnevale Schianca et al.¹⁹; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

In Nichtrisikogruppen hängen laut Studienergebnissen erhöhte FPG-Werte primär mit gestörter Insulinausschüttung und erhöhte 2hPG-Werte primär mit Insulinresistenz zusammen. Dieser Umstand, dass FPG und IGT zu unterschiedlichen pathophysiologischen Gruppen zu gehören scheinen, und die sehr geringe Aussagekraft der FPG-Werte für IGT wird als Grundlage für die Schlussfolgerung herangezogen, dass eine Kombination von FPG- und 2hPG-Bestimmungen – also ein OGTT – sinnvoll ist, um nach Glukose-Intoleranz (IGT bzw. IFG) zu screenen.

Als Limitation der Studie nennen die Autoren die Tatsache, dass es sich bei dem Studienkollektiv um eine unselektierte Personengruppe mit einer niedrigen Diabetes-Prävalenz handelt (4,7 %).

4.2.2.5 Jesudason et al. (2003)

Diese Studie von Jesudason et al.⁷⁰ (vgl. Tabelle 8.6) untersucht die Effektivität von HbA1c- und FPG-Bestimmungen als Prädiktoren von Diabetes und kardiovaskulärem Risiko, um in der Folge eine Screening-Methode für eine abnorme Glukosetoleranz zu entwickeln.

Mit 93 Prozent der 505 Probanden haben sich die meisten freiwillig auf einen kommunalen Aufruf zur Teilnahme an der Studie gemeldet. Gesucht wurden Personen mit Adipositas, einer früheren Erkrankung an gestationalem Diabetes, einem Verwandten mit DMT2 oder Symptomen wie verstärkter Harndrang oder Durstgefühl. Sieben Prozent sind aufgrund einer medizinischen Überweisung untersucht worden. Die Personen waren zumindest 18 Jahre alt und haben keine glukosetoleranzverändernden Medikamente genommen.

Bei 505 untersuchten Personen im Alter von 19 bis 88 Jahren wird mittels der Kriterien von der Australian Diabetes Society, welche auf Kriterien der WHO basieren, (FPG-Wert $\geq 7,0$ mmol/l und 2hPG-Wert $\geq 11,1$ mmol/l) bei 10,7 Prozent DMT2 und bei 24,4 Prozent IGT diagnostiziert. ADA-Kriterien (FPG ≥ 7 mmol/l) diagnostizieren hingegen nur bei 4 Prozent DMT2 und bei 7,1 Prozent IGT. Die Reproduzierbarkeit der Messwerte wird bei 41 Personen nach einer Woche überprüft und ergibt eine Variabilität von 2,2 bis 2,7 Prozent der HbA1c-Methode, von 4,9 Prozent der FPG- und von 16 Prozent der 2hPG-Messung.

Tabelle 4.7: Sensitivität und Spezifität von HbA1c- und FPG-Messwerten für die Diagnose von Diabetes mellitus

	Sensitivität	Spezifität
HbA1c – HPLC $\geq 5,7$ %	80,0 %	86,3 %
HbA1c – DCA2000 $\geq 6,2$ %	72,2 %	94,7 %
FPG – ≥ 6 mmol/l	74,1 %	94,5 %
FPG – $\geq 6,4$ mmol/l	59,3 %	99,1 %

FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, HPLC = High pressure liquid chromatography, DCA2000 = eine spezifische Messmethode mit Hilfe eines tragbaren Geräts

Quelle: Jesudason et al.⁷⁰; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Der Vergleich der gängigen HbA1c-Messung mittels HPLC (High pressure liquid chromatography) mit der mobilen DCA2000-Methode (Bayer Diagnostics, Mulgrave Australia) ergab sehr ähnliche Werte und damit einen Hinweis auf die Validität der mobilen, einfacher anzuwendenden Messmethode.

Die Studie ergibt, dass HbA1c- und FPG-Werte nahezu gleichwertig effektiv in der Diagnose von DM sind, wobei beide Messwerte nur bei 15 Prozent der Personen DM fehlerfrei ausschließen können. Es gibt einen klaren Zusammenhang beider Messgrößen in Hinblick auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wobei Personen mit HbA1c-Werten (HPLC) zwischen 5,8 und 6,7 Prozent und mit FPG-Werten zwischen 5,6 und 6,3 mmol/l ein hohes Risiko

aufweisen und diesbezüglich genauer untersucht werden sollten. Effektive Messwerte für die Diabetesdiagnose sind HbA1c-Werte (HPLC) $\geq 6,2$ Prozent und FPG-Werte $\geq 6,4$ mmol/l und schließen Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko in der Diagnose ein. Bei FPG-Werten $< 4,7$ mmol/l kann man das Vorliegen eines Diabetes verlässlich ausschließen. Die Verwendung der ADA-Kriterien bringt eine höhere Aufdeckungsrate von Diabetikern mit sich.

Die Autoren empfehlen die Verwendung von FPG- und/oder HbA1c-Messungen für die Diagnose von Diabetes, obwohl zumindest ein Viertel (> 26 %) der Personen mit DM laut OGTT (bei Spezifität 95 %) nicht erkannt werden.

4.2.2.6 Mannucci et al. 2003

Mannucci et al.⁸⁴ (vgl. Tabelle 8.7) untersuchen die Effektivität unterschiedlicher Screening-Strategien unter Einbezug von FPG- und HbA1c-Messwerten zur Diagnose von Diabetes und IGT. Mittels Werbung in Zeitungen, im Fernsehen, auf Plakaten und Rekrutierung über Allgemeinmediziner wurden 1.215 Personen der 67.000 Einwohner fassenden italienischen Gemeinde Bagno a Ripoli in die Studie mit einbezogen.

Es hat sich gezeigt, dass HbA1c- und FPG- jeweils mit 2hPG-Messwerten ($p < 0,001$) und HbA1c- mit FPG-Werten ($p < 0,001$) signifikant korrelieren. Hierbei hat die Analyse des Regressionskoeffizienten (r), ein Maß für den linearen Zusammenhang mit maximaler Abhängigkeit bei einem Wert von 1, gezeigt, dass HbA1c- und FPG-Messwerte am meisten voneinander abhängen ($r = 0,62$). Der Zusammenhang von 2hPG und FPG ($r = 0,32$) bzw. HbA1c ($r = 0,20$) ist geringer. Die Analyse der ROC-Kurve anhand der medianen „area under the curve“ (AUC) zeigt, dass bei 0,92 AUC FPG-Messwerte den OGTT-Ergebnissen näher kommen als bei 0,82 AUC die HbA1c-Werte, und geht damit mit den Werten der Regressionsanalyse konform.

Tabelle 4.8: Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Diabetes bzw. IGT mittels FPG- oder HbA1c-Werten

FPG bei allen	Diabetes		IGT			
	Sn	Sp	Sn		Sp	
FPG $\geq 7,0$ mmol/l	94 %	83 %	m	w	m	w
FPG $\geq 6,1$ mmol/l	98,8 %	32,9 %	40,9 %	29,0 %	25,0 %	18,0 %
FPG $\geq 6,1$ mmol/l oder HbA1c > 5 %			59 %	54,8 %	19,3 %	9,3 %

FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), Sn = Sensitivität, Sp = Spezifität

Quelle: Mannucci et al.⁸⁴; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Mittels OGTT diagnostizierter Diabetes konnte auch über FPG-Werte $\geq 6,9$ mmol/l bei allen normalgewichtigen Personen und bei 85 Prozent der übergewichtigen und adipösen Personen bestätigt werden.

Die Autoren fassen zusammen, dass FPG-Bestimmungen (≥ 7 mmol) für Normalgewichtige eine ausreichende Screening-Methode zu sein scheint und bei übergewichtigen und adipösen Personen zusätzlich ein OGTT ab FPG-Messwerten von $\geq 6,1$ mmol zur besseren

Identifikation von IGT durchgeführt werden sollte. HbA1c-Messungen sind nicht effektiv genug für das Screening von Diabetes und erhöhen die Effektivität eines FPG-Screening nicht, allerdings verbessern HbA1c-Bestimmungen in Kombination mit FPG-Messungen die Sensitivität für IGT. Aufgrund der klinischen Relevanz der IGT-Diagnose kann ein OGTT für Risikopatienten in regelmäßigen Abständen empfohlen werden.

4.2.2.7 Saydah et al. 2002

Das Ziel der Studie von Saydah et al.¹⁰⁹ (vgl. Tabelle 8.8) ist, die Anwendbarkeit der HbA1c- oder der FPG-Messungen oder einer Kombination beider für die Identifizierung von Individuen mit IGT zu vergleichen, und zwar in einer Population, welche die Kriterien für das erfolgreiche „Diabetes Prevention Programm“ (DPP) erfüllt.

Die Studie bezieht sich auf die zuvor beschriebenen 2.840 Teilnehmerinnen und Teilnehmer des „National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III“¹⁰². Einschlusskriterien waren weiters ein BMI ≥ 24 , ein Alter zwischen 40 und 74 Jahren, FPG-Messwerte zwischen 96 und 125 mg/dl sowie Plasmaglukosewerte nach 2 Stunden zwischen 140 und 199 mg/dl; zuvor diagnostizierter Diabetes war ein Ausschlusskriterium. In dieser Subpopulation wurden unterschiedliche Grenzwerte für eine genauere Identifizierung von Personen mit IGT untersucht.

Tabelle 4.9: Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung von IGT bei Risikopersonen mittels unterschiedlicher FPG- und HbA1c-Grenzwerte bzw. Kombination

IGT (2hPG: 140–199 mg/dl)	Sensitivität	Spezifität
FPG ≥ 105 mg/dl (5,8 mmol/l)	56,0 %	72,0 %
FPG ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)	34,9 %	86,0 %
FPG ≥ 115 mg/dl (6,4 mmol/l)	19,9 %	95,4 %
HbA1c $\geq 5,5$ %	60,0 %	55,0 %
FPG ≥ 105 mg/dl <i>UND</i> HbA1c $\geq 5,5$ %	33,4 %	84,8 %
FPG ≥ 105 mg/dl <i>ODER</i> HbA1c $\geq 5,5$ %	82,6 %	42,3 %

FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)

Quelle: Saydah et al.¹⁰⁹; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Es zeigte sich, dass FPG- und HbA1c-Messwerte entweder hohe Sensitivität, aber niedrige Spezifität, bzw. hohe Spezifität, dafür aber niedrige Sensitivität zeigten. Dies entspricht dem Erkennen vieler Fälle, allerdings auch dem Einschließen eines hohen Anteiles an falsch-positiven Fällen – bzw. einer hohen Sicherheit an Richtigkeit der Diagnose, aber dem Erkennen von nur wenigen Fällen.

Beide Tests haben in dieser Studie eher schlecht abgeschnitten, da hier vor allem die Feststellung von postprandialer Glukose-Intoleranz zu diagnostizieren war (IGT). Es hat sich gezeigt, dass bei Personen mit BMI ≥ 24 und FPG-Werten zwischen 96 und 125 mg/dl die Möglichkeit, durch FPG- oder HbA1c-Grenzwerte die Eingrenzung von Personen mit IGT zu verbessern, eher gering war ohne OGTT. Durch Informationen zu BMI, FPG- und HbA1c-

Werten kann die Anzahl an Personen, bei denen ein OGTT durchgeführt werden muss, erheblich reduziert werden. Die Kombination aus BMI \geq 25 und FPG \geq 105 mg/dl kann die Anzahl an benötigten OGTT auf 16 Prozent reduzieren und identifiziert 56 Prozent der Personen mit IGT. Ein ähnliches Ergebnis kann mit einem HbA1c-Grenzwert von 5,5 Prozent (anstelle des FPG-Tests) erreicht werden.

4.2.2.8 Herdzik et al. 2002

Basierend auf einem OGTT bei 538 Patientinnen und Patienten, bewerten Herdzik et al.⁵⁷ (vgl. Tabelle 8.9) die Bedeutung einer Bestimmung von FCG, Fructosamin (FRA) und HbA1c in Bezug auf die Vorhersagekraft für die 2hCBG (kapillare Blutglukose) wie auch für die Unterscheidung von Glukosetoleranzstörungen (IGT, IFG, Diabetes). Auch die Kombination von zwei bzw. drei der Indizes wird untersucht.

Die Analyse der ROC-Kurve zeigt, dass FCG- vor HbA1c- und FRA-Bestimmungen am besten Diabetes und IGT/FGT identifizieren, wobei HbA1c-Werte Diabetes effektiver als FRA-Bestimmungen sind (Signifikanzniveau jeweils zumindest 5 %). Nur die Kombination von FCG- mit FRA-Messungen [FCG + 0,2 FRA] zeigt für die Diagnose von IGT/FGT eine ROC-Kurve, die über der FCG-ROC-Kurve liegt. Dies bedeutet diagnostische Überlegenheit, die sich wiederum durch höhere Werte bei Sensitivität und Spezifität für unterschiedliche Messwerte äußert.

Die FRA-Werte dürfte postprandiale Hyperglykämie besser anzeigen als Nüchtern-glukosewerte – im Gegensatz zu HbA1-Messwerten, die stärker mit Nüchtern-glukosewerten (im Vergleich zu postprandialen Werten) korrelieren. Deshalb konnten FRA-Werte, in der vorliegenden Studie als Einzeltest der schlechteste Prädiktor, im Gegensatz zu HbA1c-Werten eine Zusatzinformation zur FCG-Bestimmung im Regressionsmodell zur Identifikation von gestörter Glukosetoleranz darstellen.

Tabelle 4.10: Sensitivität und Spezifität für FCG-, HbA1c-, FRA-Bestimmungen und das multiple Regressionsmodell [FCG + 0,2 FRA] für die Identifizierung von IGT bzw. IFG oder Diabetes

IGT /IFG	Sensitivität (Sn) = Spezifität (Sp)*		Spezifität = 95 %		Maximale Effektivität		
	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Messwert
FCG	75,8 %	77,1 %	66,7 %	96,2 %	63,5 %	99,4 %	5,6
HbA1c	69,0 %	69,3 %	33,7 %	95,2 %	58,3 %	83,6 %	5,29**
Frau	67,0 %	67,2 %	51,3 %	95,0 %	51,3 %	95,8 %	247
FCG+ 0,02 FRA	80,7 %	80,2 %	71,1 %	95,2 %	74,3 %	93,5 %	5,4

Diabetes							
FCG	89,3 %	89,7 %	85,4 %	94,9 %	77,7 %	100 %	6,1
HbA1c	73,3 %	73,1 %	40,7 %	94,9 %	31,4 %	98,2 %	5,52**
Frau	82,5 %	80,8 %	61,4 %	94,9 %	73,7 %	93,2 %	307

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), IFG = Gestörte Nüchtern glukose (Impaired fasting glucose), FCG = Kapilläre Nüchtern glukose (fasting capillary glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, FRA = Fruktosamin

* Sensitivität und Spezifität wurden (annähernd) gleichgesetzt.

** Die HbA1c-Messwerte wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit in der üblichen DDCT-äquivalenten Form angegeben¹².

Quelle: Herdizik et al.⁵⁷; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Typ-2-Diabetes wäre bei alleiniger Verwendung von FCG-Tests bei 22,3 Prozent undiagnostiziert geblieben. 74,7 Prozent der Personen mit IGT wären im normalen, die restlichen 25,3 Prozent wären im IFG-Bereich der ADA-Kriterien gewesen. Nüchtern glukosewerte hätten somit 49,5 Prozent der Personen mit IGT nicht identifiziert und haben laut Autoren eine nur sehr beschränkte Diagnosefähigkeit bezüglich IGT. Die Studie zeigt, dass Personen mit Risikofaktoren für Diabetes und FPG-Werten zwischen 5,5 und 8 mmol/l ein fünfzigprozentiges Risiko aufweisen, tatsächlich manifesten Diabetes nach OGTT-Diagnosekriterien zu entwickeln. HbA1c-Bestimmungen bei Hochrisiko-Patienten erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung von Diabetes in seinem Frühstadium. Die Daten zeigen, dass Diagnosekriterien, die zwei konkordante FPG-Messwerte $\geq 7,0$ und $8,0$ mmol voraussetzen, mit einer drastischen Sensitivitätsminderung verbunden sind. Herdizik et al.⁵⁷ stellen fest, dass der OGTT unersetzbar für die Erkennung von Diabetes und vor allem von IGT ist. FCG ist unter den untersuchten Prädiktoren für 2hBG der effektivste und stellt das beste Kriterium dar, um IGT wie Diabetes zu identifizieren.

4.2.2.9 Perry et al. 2001

Perry et al.⁹⁶ (vgl. Tabelle 8.10) evaluieren, ob mittels der ADA-Kriterien FPG > 126 mg/dl ($7,8$ mmol/l) Diabetes mellitus besser zu erkennen ist. Darüber hinaus wird untersucht, ob die Anwendung einer Kombination von FPG- und HbA1c-Messung Vorteile hat für das Erkennen von Personen mit Diabetesrisiko bei nur minimal erhöhten FPG-Werten.

Für diese Studie wurden Daten aus der EDIP- („Early Diabetes Intervention Program“-) Studie herangezogen. Diese fünfjährige prospektive doppelblinde Studie untersucht die mögliche Verzögerung der Beta-Zellschädigung durch postprandiale glykämische Kontrolle mittels einer Substanz namens Acarbose bei Personen mit anfänglicher Diabetes, hier definiert als FPG-Wert zwischen $5,5$ und 8 mmol/l; Acarbose hemmt die Alpha-Glukosidase, die wiederum z. B. den Glykogenabbau im Muskel verhindert. Für die vorliegende Studie wurden OGTT- (FPG- und 2hPG-) und HbA1c-Basisdaten wie auch Daten von FPG-Wiederholungsmessungen nach einer bis sechs Wochen mit einbezogen.

Tabelle 4.11: Sensitivität von FPG- und HbA1c-Messwerten für die Diagnose von Diabetes

Diabetes	Sensitivität
FPG \geq 126 mg/dl (7 mmol/l)	42 %
FPG 2. Messung	19 %
HbA1c \geq Mittelwert + 2 SD	76 %

FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, SD = Standardabweichung (Standard deviation)

Quelle: Perry et al.⁹⁶; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Bei einer Verwendung von FPG-Werten wären 50 Prozent der mittels OGTT als Diabetiker identifizierten Personen als solche mit gestörter Nüchtern glukose verkannt worden. Nahezu ein Drittel (29 %) der Personen, die mittels FPG im normalen Glukosetoleranzbereich sind, wären eigentlich laut OGTT Diabetiker gewesen. Die zusätzliche Einbeziehung von HbA1c-Werten (Überschreitung von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert) erhöht die Sensitivität zur Erkennung von Diabetes auf 76 Prozent, im Gegensatz zu 42 Prozent bei alleiniger Verwendung von FPG-Werten.

Eine Wiederholung der FPG-Messung, wie sie von der ADA empfohlen wird, hat den Sensitivitätslevel von 42 auf 19 Prozent gesenkt. Dies ist möglicherweise auf eine Änderung des Lebensstils aufgrund einer beim ersten Test erfolgten Diabetesdiagnose mittels OGTT zurückzuführen. Es wird diskutiert, dass dieser Effekt verbreitet sein könnte, weshalb ein zweiter FPG-Test nicht das am besten geeignete Bestätigungsmaß darstelle (HbA1c-Werte könnten als kurzfristig unveränderbare Größe besser geeignet sein).

Die Studie fasst zusammen, dass FPG-Messungen bei Personen mit bestehendem Diabetesrisiko relativ insensitive für die Erkennung von Diabetes ist und dass die Untersuchung des HbA1c-Wertes die Sensitivität der Diagnose verbessert. Diese Schlussfolgerungen können nur beschränkt zur Beurteilung der Qualität der einzelnen Tests herangezogen werden, da die Analyse der Sensitivität der Methoden nicht mit einer expliziten Prüfung der Spezifität und damit der Beurteilung des Ausmaßes an Falschdiagnosen einhergeht.

4.2.2.10 Drzewoski und Czupryniak 2001

Drzewoski und Czupryniak³³ (vgl. Tabelle 8.11) ziehen einen Vergleich zwischen Nüchtern glukose-Kriterien der ADA 1997⁴² und den WHO-Kriterien, welche die 2hPG-Messung mit einschließen, für Diabetes mellitus in einer europäischen Hochrisikopopulation. 1.360 Patientinnen und Patienten einer Abteilung für metabolische Erkrankungen in Lodz wurden im Zeitraum von 1990 bis 1998 unter der Bedingung des Vorliegens von zumindest einem der folgenden Risikofaktoren in die Studie eingeschlossen: erhöhte FPG-Werte, Adipositas, Angehörige mit Diabetes, frühere Erkrankung an gestationalem Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Erkrankung und Bluthochdruck.

Tabelle 4.12: Sensitivität und Spezifität der Diagnose von Diabetes bzw. IGT/IFG mittels FPG-Werten

	Sensitivität	Spezifität
Diabetes mittels FPG $\geq 7,0$ mmol/l	18,2 %	97,2 %
IGT und IFG mittels FPG FPG $> 6,1$ und $< 7,0$ mmol/l	14,6 %	89,8 %

FPG = Nüchtern glukose (Fasting plasma glucose), IFG = Gestörte Nüchtern glukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance)

Quelle: Drzewoski und Czupryniak³³; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Die FPG-Messung identifiziert 18,2 Prozent der mittels 2hPG-Bestimmung diagnostizierten Personen (40 von 220) mit DM. 55 Prozent, also 120 Personen mit Diabetesdiagnose mittels 2hPG-Messung, werden über die FPG-Untersuchung als normoglykämisch diagnostiziert. Die Diagnosesicherheit (Spezifität) für Diabetes mittels FPG-Bestimmung ist mit 97,2 Prozent gut.

Unter der Verwendung von FPG-Werten als Schätzer für IGT und IFG wird eine Sensitivität von 14,6 Prozent und eine Spezifität 89,8 Prozent erhalten. Personen, bei denen Diabetes mittels FPG-Werten diagnostiziert wird, sind signifikant jünger als Personen, bei denen Diabetes anhand der 2hPG-Werte ermittelt wird ($65,7 \pm 6,2$ im Gegensatz zu $68,8 \pm 7,0$, $p < 0,01$). Die in dieser Studie angewendeten FPG-Grenzwerte für IFG ($> 6,1$ und $< 7,0$ mmol/l⁴¹) wurden 2003 von der ADA ausgeweitet und lauteten aktuell $> 5,6$ mmol und $< 7,0$ mmol/l⁴².

Die niedrige Kappa-Statistik von 0,211 (ein statistisches Maß für die Interrater-Reliabilität von in der Regel zwei Beurteilern) unterstreicht die zuvor dargestellten Daten, die darauf hinweisen, dass die ADA-1997-Kriterien zu unsensitiv sein könnten, um große Anteile von Personen mit Diabetes (oder IGT/IFG) zu identifizieren, vor allem in Hochrisikogruppen.

4.2.2.11 Resnick et al. 2000

Im Rahmen der NHANES-III-Studie (Third National Health and Nutrition Examination Survey) wird unter Einschluss von 2.844 Personen von Resnick et al.¹⁰² (vgl. Tabelle 8.12) das jeweilige Alter der Untersuchten mit unterschiedlichen glykämisch abnormen Stadien und unterschiedlichen Diagnosekriterien in Relation gebracht. Den Hintergrund hierzu bildet die 1997 von der ADA empfohlene Senkung des Grenzwertes für die Diagnose von Diabetes von FPG ≥ 140 mg/dl auf FPG ≥ 126 mg/dl und die Empfehlung, keinen OGTT im Rahmen der DM-Diagnose durchzuführen.

Es werden zwei Gruppen gegenübergestellt, die wie folgt definiert werden:

1. „Undiagnostizierter Diabetes“ laut alten ADA-/WHO-Kriterien (FPG ≥ 140 mg/dl), aber Diabetesdiagnose laut ADA-Kriterien von 1997 (FPG ≥ 126 mg/dl) (bzw. ab 1999 auch mittels WHO-Kriterien). Diese Kategorie beschreibt mittels FPG als zuckerkrank diagnostizierte Personen mit FPG-Werten nahe dem Grenzwert. Diese Personen wären zum Zeitpunkt der Studie von der WHO noch nicht als zuckerkrank diagnostiziert worden.

2. „IPH“: isolierte postprandiale Hyperglykämie – isolated postchallenge hyperglycemia (FPG < 126 mg/dl und OGTT \geq 200 mg/dl), eine Gruppe, die durch WHO-, aber nicht durch ADA-Kriterien erkannt wird.

In Summe hatten 179 Menschen „undiagnostizierten Diabetes“ und 125 Menschen IPH, wobei die Prävalenz für beide Gruppen mit dem Alter anstieg. Das Verhältnis undiagnostizierter Diabetes zu IPH sank mit steigendem Alter von 5,49 bei 40- bis 44-Jährigen auf 0,77 bei 70- bis 74-Jährigen. In dieser höchsten Altersgruppe überstieg IPH den mittels FPG-Werten diagnostizierten Diabetes (im Unterschied zu allen anderen Altersgruppen). HbA1c-Werte von > 6 Prozent hätten auf 67 Prozent der undiagnostizierten „ADA-Diabetiker“, auf 23 Prozent der IPH-Diagnostizierten und auf 5 Prozent der Nichtdiabetiker zugetroffen und damit drei Viertel der IPH-Gruppe nicht identifiziert. Menschen mit IPH hatten sowohl bessere kardiovaskuläre Risikowerte (Triglyzeride, BMI und HDL-Cholesteroll) als auch bessere HbA1c-Werte.

ADA-Kriterien unterschätzen Diabetes im Vergleich zu WHO-Kriterien vor allem bei steigendem Alter der Untersuchten. Obwohl die meisten IPH-Fälle unter 50 Jahren mittels ADA-Kriterien identifiziert werden konnten, war eine Verschlechterung der Diagnose der IPH-Fälle mit steigendem Alter erkennbar und erreichte bei über 70-Jährigen nur noch weniger als 50 Prozent.

Die Autoren fassen zusammen, dass die ADA-Kriterien trotz Unterschätzung von postprandialer Hyperglykämie, die mit wachsendem Alter verstärkt auftritt, effektiv sind in der Identifikation von Individuen mit schlechteren kardiovaskulären Risikowerten wie auch mit langfristigen hyperglykämischen Zuständen.

4.2.2.12 DECODE study group 1999

Die DECODE-Studie¹²⁵ (vgl. Tabelle 8.13) bezieht sich auf Daten von fast 30.000 Personen aus zwanzig europäischen Forschungszentren, wobei die Daten aus den Ländern Polen, Finnland, England, Dänemark, Schweden, Frankreich und Niederlande stammen. Darüber hinaus werden Daten aus Island mit ca. 18.000 Personen betrachtet, die jedoch nicht direkt vergleichbar sind, da ein modifizierter OGTT (mit nur 50 g Glukose) durchgeführt wurde.

Die Forschungsfrage umfasst die Analyse unterschiedlicher Screening-Strategien für Diabetes im Sinne von unterschiedlichen Nüchternglukose-(FPG-)Werten im Vergleich zum OGTT, der die Messung postprandialer Glukose (2hPG) einschließt. Die Studie beschreibt darüber hinaus das kardiovaskuläre Risikoprofil von Personen mit IFG.

Der Nüchternplasmaglukosewert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung von Erkrankten liegt bei Männern bei 6,4 mmol/l und bei Frauen bei 5,8 mmol/l unabhängig vom Alter und korreliert positiv mit erhöhtem Körpergewicht. Bei schlanken Personen (BMI < 25 kg/m²) liegt er bei 5,8 mmol/l und bei adipösen Personen (BMI \geq 30 kg/m²) bei 6,6 mmol/l. Damit stellt das Körpergewicht eine starke Störvariable dar.

Tabelle 4.13: Sensitivität und Spezifität der Identifikation von 2hPG > 11,1 mmol/l mittels FPG-Wert bei unterschiedlichen Gewichtsklassen

2hPG > 11,1	FPG-Wert in mmol/l	Sensitivität	Spezifität
Alle	6,2	69,6 %	90,0 %
BMI < 25 kg/m ²	5,8	56,3 %	86,1 %
BMI ≥ 30 kg/m ²	6,6	75,4 %	91,1 %

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), BMI = Body mass index

Quelle: DECODE study group¹²⁵; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

In einem optimierten mehrstufigen Verfahren würden nur 46 Prozent einen OGTT benötigen, dies wären Personen mit FPG-Werten von mehr als 5,5 mmol/l und weniger als 7,0 mmol/l. Diese Strategie würde 93 Prozent der Personen mit 2hPG ≥ 11,1 mmol/l (Diabetes-Diagnose anhand von 2hPG-Werten) und 69 Prozent aller Personen mit IGT identifizieren.

Wenn allein FPG-Werte für die Diagnose von Diabetes herangezogen wird, werden 31 Prozent der Diabeteskranken nicht erkannt. Diese Personen haben eine unauffällige Nüchtern glukose, aber eine diabetische postprandiale Glukose. Des Weiteren identifiziert eine gestörte Nüchtern glukose (IFG) und eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) nicht dieselben Personen. Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit IFG ist durch ihre postprandialen Glukosewerte bestimmt.

Ergebnisse der Primärstudien zu einzelnen biochemischen Screening-Tests

Tabelle 4.14: Übersicht über Ergebnisse der Primärstudien zu einzelnen biochemischen Screening-Tests

Studie	N	Population	Tests	Relevante Ergebnisse	Limitierungen
Sainaghi et al. (2007)	654	Alter: 40–74, 361 Personen hatten BMI ≥ 27, 448 Personen hatten Bluthochdruck	FPG, OGTT	Diabetes-Screening mittels FPG allein, wie es von der ADA vorgeschlagen wird, ist aufgrund zu niedriger Diagnoseraten für Glukose-Intoleranz nicht effektiv und geht möglicherweise mit hohen Kosten für die Bearbeitung von falsch-positiv identifizierten Personen einher. Nur der OGTT repräsentiert eine effektive Screening-Methode für Glukose-Intoleranz.	Keine
Colagiuri et al. (2004)	10.508	Alter ≥ 25	Risikofaktoren und FPG, HbA1c, OGTT	FPG und HbA1c liefern sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich der Diagnose von Diabetes. Das Protokoll, das HbA1c einschließt, zeigt schlechtere Ergebnisse für die auch mittels FPG nicht gute Identifizierung von IGT.	Keine

Studie	N	Population	Tests	Relevante Ergebnisse	Limitierungen
Schmidt et al. (2003)	4.143	Alter: 45-64	OGTT, FPG, klinische Informationen	Screening-Strategien auf Basis von FPG-Bestimmungen, klinischen Informationen und/oder OGTT-Messwerten oder ein Regressionsmodell sind effektiv und praktisch für die Identifizierung von hyperglykämischen Zuständen.. FPG allein identifiziert 85 % der Diabetes-Fälle und 57 % der IFG-/IGT-Fälle, davon aber nur 38 % aller IGT-Fälle mit guter Spezifität.	Keine
Carnevale Schianca et al. (2003)	398	Alter: 17-66	FBG, 2hBG	In Nichtrisikogruppen hängt erhöhte FPG primär mit gestörter Insulinausschüttung und erhöhte 2hBG primär mit Insulinresistenz zusammen. Dies und die geringe Aussagekraft der FBG für IGT führen zur Schlussfolgerung, dass eine Kombination von FPG und 2hBG sinnvoll ist, um auf Glukose-Intoleranz zu screenen.	Eingeschränkte Generalisierbarkeit, da nur IFG- und nicht auch andere FPG-Grenzwerte für die IGT-Erkennung untersucht werden.
Jesudason et al. (2003)	457	Alter: 19–88	FPG, HbA1c, OGTT	Die Autoren empfehlen die Verwendung von FPG und/oder HbA1c für die Diagnose von Diabetes. Die beiden Messmethoden zeigen eine relativ gleichwertige Effektivität, die jedoch zumindest ein Viertel (> 26 %) der Personen mit DM laut OGTT (bei Spezifität 95 %) nicht erkennt.	Keine
Mannucci et al. (2003)	1.215	Alter: 30–70	FPG, HbA1c, OGTT	Mit OGTT diagnostizierter Diabetes konnte mittels FPG-Werten $\geq 6,9$ mmol/l bei allen normalgewichtigen Personen und bei 85 % der übergewichtigen und adipösen Personen bestätigt werden. Die Autoren fassen zusammen, dass FPG (≥ 7 mmol) für Normalgewichtige eine ausreichende Screening-Methode zu sein scheint. Bei Personen mit Diabetesrisiko kann aufgrund der klinischen Relevanz von IGT ein regelmäßiger OGTT empfohlen werden. HbA1c ist nicht effektiv genug für das Screening von Diabetes und erhöht die Effektivität von FPG-Screening nicht, allerdings verbessert HbA1c in Kombination mit FPG die Sensitivität für IGT.	Keine

Studie	N	Population	Tests	Relevante Ergebnisse	Limitierungen
Saydah et al. (2002)	2.844	Alter: 40–74	FPG, HbA1c, OGTT	Die Autoren schildern insgesamt ein großes Reduktionspotenzial bezüglich der Anzahl an Personen, die einen OGTT durchzuführen hätten, durch Daten zu BMI, FPG und HbA1. Eine Diagnose von IGT ist nur mit dem OGTT möglich.	Keine
Herdzik et al. (2001)	538	Alter >18	cOGTT, FCG HbA1c, FRA + Kombinationen	FCG schätzt 2hCG am effektivsten im Vergleich zu HbA1c und FRA, ist aber nicht sensitiv genug. Der OGTT ist unersetzbar für die Identifizierung von postprandialer Hyperglykämie.	Keine
Perry et al. (2001)	244	Alter ≥ 24, FPG zwischen 5,5 und 8 mmol/l, Risikogruppe (meist BMI ≥ 24 o. gestationale Diabetes o. Diabetes in der Familie)	FPG, HbA1c, OGTT	FPG ist bei Personen mit bestehendem Diabetesrisiko relativ insensitiv für die Erkennung von Diabetes, wobei die Untersuchung des HbA1c-Wertes die Sensitivität der Diagnose verbessert.	Keine Analyse der Spezifität, somit fehlt eine Beurteilung des Ausmaßes an Falschdiagnosen.
Drzewoski und Czupryniak (2001)	1.360	Alter: 65,5 (±6,9 Jahre), BMI: 28,2 (±4,5) kg/m ² , Hochrisikopopulation	FPG, OGTT	ADA-Kriterien könnten zu insensitiv sein, um große Anteile von Personen mit Diabetes (oder IGT) zu identifizieren, vor allem in Hochrisikogruppen.	In dieser Studie angewendete FPG-Grenzwerte für IGT wurden 2003 von der ADA herabgesetzt.
Resnick et al. (2000)	2.844	Alter: 40–74	OGTT, FPG HbA1c	Der FPG-Test ist trotz Unterschätzung von postprandialer Hyperglykämie , die mit wachsendem Alter verstärkt auftritt, effektiv in der Identifikation von Individuen mit erhöhten koronaren Risikofaktoren wie auch mit langfristigen hyperglykämischen Zuständen.	Eingeschränkte Generalisierbarkeit, da zwei Subgruppen untersucht werden

Studie	N	Population	Tests	Relevante Ergebnisse	Limitierungen
DECODE study group (1999)	19.708	Alter: 53,1 ($\pm 11,1$) m / 53,7 ($\pm 11,8$) w	FPG, 2hPG	Wenn FPG allein für die Diagnose von Diabetes herangezogen wird, werden 31 % der Diabetes-kranken nicht erkannt. Diese Personen haben normale FPG, aber diabetische 2hPG-Werte. IFG und IGT identifizieren nicht dieselben Personen. Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit IFG ist bestimmt durch 2hPG-Werte.	Keine

2hBG = Glukosewert in Blutserum nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, 2hCG = Glukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose in kapillärem Blut, ADA (American Diabetes Association), BMI = Body mass index (kg/m^2), cOGTT = Oraler Glukosetoleranztest in kapillärem Blut, FBG = Nüchternglukose in Blutserum (Fasting blood glucose), FCG = Kapilläre Nüchternglukose (Fasting capillary glucose), FPG = Nüchternglukose (Fasting plasma glucose), FRA = Fruktosamin, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, IFG = Gestörte Nüchternglukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance), N = Stichprobenumfang, OGTT (oraler Glukosetoleranztest)

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Ergebnisse bezüglich der Kombination von biochemischen Screening-Tests

Einige Studien diskutieren eine Kombination aus FPG- und OGTT-Messung^{26, 43, 112, 125}. Mittels FPG-Messung kann in diesem Fall die Menge an durchzuführenden OGTT-Tests je nach Versuchsprotokoll auf 20 bis 50 Prozent reduziert werden. In diesem Fall wird der OGTT bei Personen mit FPG-Werten von 5,6 (bzw. 5,5 mmol) bis 6,9 mmol/l durchgeführt. Dies führt zu Diagnoseraten für Diabetes von ca. 80 bis 90 Prozent. IGT kann bei zumindest der Hälfte und bei bis zu zwei Dritteln der Personen erkannt werden.

Die Menge an benötigten OGTT-Tests kann mittels eines kleineren FPG-Intervalls von 6,1 mmol bis 6,9 mmol/l zusätzlich verringert werden. In dieser Variante muss der OGTT bei nur ca. 10 Prozent Personen durchgeführt werden, jedoch führt dies zu Diagnoseraten von ca. 80 Prozent für Diabetes und ca. 30 Prozent für IGT.

4.2.3 Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Fragebögen und Risiko-Scores

Ein Review nach der Methodik des USPSTF (U.S. Preventive Service Task Force) von Norris et al.⁸⁹ führt im Auftrag der US-Agentur für Gesundheitsforschung und Qualität (Agency for Healthcare Research and Quality) eine Aktualisierung eines älteren HTA aus dem Jahr 2003 durch⁵⁴. Die Autoren thematisieren fünf Schlüsselfragen zum Screening und stellen fest, dass keine randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials) vorliegen, die die Effektivität von Screening-Programmen für DMT2 testen, und dass die Durchführung einer solchen Studie auch nicht zu erwarten sei, da eine große Anzahl von Personen über eine sehr lange Zeit beobachtet werden müsste. Sie betrachten daher die direkte Evidenz

von „Screening“ verglichen mit „kein Screening“ in Studien anderen Designs und identifizieren drei Arbeiten zu der Fragestellung, inwieweit sich die Morbidität für Diabetes und seine Vorstufen durch systematisches Screening reduzieren lässt.

Die limitierten Daten in diesen Studien unterschiedlicher Qualität bieten keine ausreichende Evidenz für die Effektivität eines Screenings für DMT2. In einer Fall-Kontroll-Studie von Schellhase et al.¹¹⁰ aus den USA, die untersucht, ob Glukose-Screening das Risiko für Diabetes-Komplikationen reduziert, werden 303 Patienten mit DMT2 (mit ein oder mehreren mikrovaskulären Komplikationen) mit einer Kontrollgruppe (mit oder ohne DMT2) verglichen. Das Risiko für bestimmte mikrovaskuläre Diabetes-Komplikationen kann durch Screening nicht signifikant reduziert werden, wenngleich die Ergebnisse auf einen moderaten Nutzen verweisen.

In der Studie von Olafsdottir et al.⁹² wird die Prävalenz der Erblindung bei schwedischen Patienten mit DMT2 verglichen mit der bei Patienten ohne DMT2. Sie ist bei Diabetikern nicht größer als in der Kontrollgruppe. Allerdings ist nicht klar, wie viele der Diabetespatienten aufgrund klinischer Symptome und wie viele aufgrund von Screening diagnostiziert worden sind. Außerdem scheinen die Versorgungsstandards für Diabetes und diabetische Augenerkrankungen in dieser Studie besonders hoch gewesen zu sein. Daher ist es nicht möglich, den Einfluss des Screenings auf die Ergebnisse herauszufiltern.

In einer Querschnittsstudie mit eingeschränkter Generalisierbarkeit, die in Indien durchgeführt wurde², werden die Raten an diabetischer Retinopathie bei neu diagnostizierten Diabetespatienten verglichen, deren Diagnose aufgrund von Screening bzw. in der Allgemeinpraxis erstellt wurde. Es kann kein signifikanter Unterschied der Prävalenz von Retinopathie in den beiden Gruppen festgestellt werden. Weiters ist aus den Daten nicht abzulesen, ob die Studienpopulation repräsentativ für neu diagnostizierte DMT2-Patienten in der indischen Gesellschaft ist, und die Übertragbarkeit auf Gegebenheiten in den USA und Europa ist nicht gegeben.

Norris et al.⁸⁹ verweisen auf die ADDITION-Studie („Anglo-Danish-Dutch“), deren Ergebnisse für Ende 2009 erwartet werden. Sie soll den Einfluss von konventioneller Behandlung im Vergleich zu intensiver multifaktorieller Therapie hinsichtlich glykämischer Kontrolle und kardiovaskulärer Risikoreduktion untersuchen. In der Studie wurden 76.308 Patienten in 334 Arztpraxen in den Niederlanden, in Dänemark und im UK gescreent¹⁰⁷, 3.057 Patienten wurden im Verlauf des Screenings mit DMT2 diagnostiziert und in die ADDITION-Studie eingeschlossen.

Die zweite Frage, die das HTA von Norris et al. zu beantworten versucht, bezieht sich darauf, ob ein früherer Behandlungsbeginn von DMT2 aufgrund einer Screening-Diagnose Vorteile gegenüber einem Behandlungsbeginn nach klinischer Diagnose bietet.

Es gibt keine prospektiven Studien, die einen direkten Vergleich von Behandlungseffekten bei Patienten mit DMT2 erlauben, der durch Screening bzw. klinisch diagnostiziert wurde. Norris et al.⁸⁹ verweisen wieder auf die zu erwartenden Ergebnisse der ADDITION-Studie, die Informationen zur Effektivität der Behandlung von DMT2, der durch Screening festgestellt wurde, liefern soll. In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurden Patienten, deren DMT2 durch

Screening diagnostiziert wurde, zu konventioneller Behandlung bzw. zu strukturierten Behandlungsinterventionen randomisiert; es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (final health outcomes).

Zur Frage, ob das Wissen über eine DMT2-Diagnose Veränderungen in der Behandlungsstrategie nach sich ziehen würde, betrachten die Autoren Studien an Patienten, deren Diagnose \leq ein Jahr zurückliegt, bzw. Studien, in denen der Behandlungseffekt bei Diabetikern versus Nicht-Diabetikern verglichen wird.

Eine große und häufig zitierte Studie zum Einfluss einer strengen glykämischen Kontrolle ist die UKPDS („United Kingdom Prospective Diabetes Study“). Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass mikrovaskuläre Komplikationen mit dieser Strategie um 25 Prozent reduziert werden konnten. Auch konnte für übergewichtige Personen ein Trend zu weniger häufigen kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden. Auch hier verweisen die Autoren auf die ADDITION-Studie, die den Effekt konventioneller mit sehr aggressiver glykämischer Kontrolle vergleicht, und außerdem auf die ACCORD-Studie („Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“), deren Studienpopulation jedoch nicht ausschließlich aus durch Screening diagnostizierten Diabetikern besteht.

Drei Studien zum Effekt eines spezifischen Behandlungsregimes für Bluthochdruck wurden betrachtet (ALLHAT – „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“; LIFE – „Losartan Intervention for Endpoint Reduction Trial“; CONVINCENCE – „Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints Trial“). Keine der Studien kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit DMT2 einen klaren Nutzen aus blutdrucksenkenden Mitteln im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ziehen; allerdings war keine der Studien primär geplant, um einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen zu können. Auch waren die demografischen Merkmale und das kardiovaskuläre Risikoprofil zwischen den Gruppen signifikant verschieden.

Norris et al.⁸⁹ identifizieren eine Metaanalyse zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit und ohne DMT2. Demnach scheinen Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Hemmstoffe des angiotensinkonvertierenden Enzyms (ACE-[angiotensin-converting-enzyme]-Inhibitoren) Diabetikern eine höhere Schutzfunktion vor kardiovaskulären Ereignissen zu bieten als Nicht-Diabetikern.

Hinsichtlich des Einflusses der Intensität einer blutdrucksenkenden Therapie wurde schon in der ursprünglichen Übersichtsarbeit von Harris et al.⁵⁵ auf klare Evidenz verwiesen, dass aggressive Blutdruckkontrolle bei Diabetespatienten kardiovaskuläre Morbidität reduziert. Die am häufigsten zitierte Studie der bei Harris et al. inkludierten Studien war die HOT-Studie („hypertension optimal treatment“), in der für die Diabetesgruppe eine 51-Prozent-Reduktion des relativen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt werden konnte (ein größerer Nutzen als für Nicht-Diabetiker). Auch eine Metaanalyse jüngerer Datums liefert limitierte Evidenz dafür, dass starke Blutdrucksenkung bei Diabetikern das Risiko für bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse senkt. Auch die ACCORD-Studie wird dazu Informationen liefern (Anm.: zum Zeitpunkt der Literatursuche war die rezent publizierte ACCORD-Studie noch nicht veröffentlicht).

Lipidsenkende Therapie als Sekundärprävention kann zu einer Risikoreduktion für die Inzidenz wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse zwischen 19 und 42 Prozent führen.

4.2.4 Primärstudien zu Fragebögen und Risiko-Scores

4.2.4.1 Cabrera de Leon et al. 2008

Cabrera de Leon et al.¹⁸ (vgl. Tabelle 8.14) entwickeln einen Risiko-Score für DMT2, der in der klinischen Praxis einfach anzuwenden ist. 6.237 Erwachsene werden in zwei Gruppen unterteilt; eine Gruppe dient dazu, den Risiko-Score zu entwickeln, die andere hat den Score zu validieren. In der Studienpopulation sind sowohl Personen mit als auch solche ohne diagnostizierten DMT2 inkludiert. Der Nüchternblutglukosewert wird bestimmt: Liegt dieser bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl), wird DMT2 diagnostiziert. Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang wird bei allen Studienteilnehmern gemessen. Jeder Teilnehmer wird außerdem befragt hinsichtlich positiver Familienanamnese zu Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes bzw. Geburt eines Kindes > 4 kg, zu Rauch- und Trinkgewohnheiten sowie zum Ausmaß an Bewegung. Der Risiko-Score wird für Männer und Frauen getrennt berechnet. Der optimale Grenzwert wird definiert als derjenige, der einen negativen Voraussagewert von mindestens 99 Prozent ergibt. Personen mit niedrigeren Werten werden als „kein Verdacht auf DMT2“, Personen mit Werten, die gleich oder höher waren, werden mit „Verdacht auf DMT2“ klassifiziert.

Der Score für Männer setzt sich zusammen aus $\text{Alter} + (\text{Taillenumfang}/\text{Größe} \times 100) + (\text{Diabetes bei Eltern oder Geschwistern} \times 10) + (\text{systolischer Blutdruck}/5)$. Für Frauen wurde zusätzlich Schwangerschaftsdiabetes $\times 25$ zum Score addiert. Die Autoren stellen fest, dass Blutdruckwerte die Aussagekraft des Risiko-Scores nicht verändern und somit weggelassen werden können, was die Verwendung des Scores vereinfacht und ihn leichter auf verschiedene ethnische Gruppen umlegen lässt. Die Autoren suchten nach dem besten Grenzwert, um mit maximaler Genauigkeit den Verdacht auf DMT2 auszuschließen. Der Score kann für Personen ≤ 54 Jahre verwendet werden. Dabei war der Anteil der Bevölkerung, der bei einem Score von 100 Punkten nicht gescreent werden muss, unter den 18- bis 24-Jährigen 99,4 Prozent und sinkt mit dem Alter auf 64,1 Prozent (35- bis 44-Jährige) bzw. 14,6 Prozent (45- bis 54-Jährige).

Cabrera de Leon et al.¹⁸ verweisen auf mehrere Limitationen ihrer Studie. Zunächst wurden Personen mit und ohne DMT2-Diagnose eingeschlossen. Allerdings weisen die Daten darauf hin, dass der Risiko-Score für beide Patientengruppen valide ist. OGTT wurden nicht verwendet. Diese haben eine höhere Sensitivität und Spezifität als der Nüchternblutglukosewert, die Reproduzierbarkeit des Tests ist jedoch gering, und der Test wird in der klinischen Praxis selten verwendet. Zuletzt weisen die Autoren darauf hin, dass die interne Validität des Risiko-Scores zwar gegeben ist, er jedoch nur in der gegebenen Population der Kanarischen Inseln Verwendung finden sollte. Die hohe Prävalenz von Adipositas und DMT2 in dieser Population könnte die Signifikanz der untersuchten Variablen erhöht haben. Für andere Populationen müsste vermutlich ein anderer Grenzwert verwendet werden, da die Prävalenz von DMT2 invers mit dem negativen Vorhersagewert assoziiert ist.

4.2.4.2 Schulze et al. 2008

Schulze et al.¹¹³ (vgl. Tabelle 8.15) untersuchen in einer Zufallsstichprobe der EPIC-Potsdam-Studie („European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“), ob der deutsche Diabetes-Risiko-Score (DRS) mit metabolischen Risikofaktoren des DMT2 assoziiert ist. Im Detail handelt es sich um eine Einschätzung des Fünfjahresrisikos für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, die anhand anthropometrischer Daten und Informationen über Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten getroffen wird.

Insgesamt 27.548 Personen nehmen teil. Die Basisuntersuchung umfasst anthropometrische Messungen, Fragebögen zur Ernährung (Menge und Häufigkeit des Nahrungsmittelverzehr) und zum Lebensstil (Familienstand, Bildungsstand, Alkoholkonsum) sowie ein Interview zur Erhebung des Rauchverhaltens, der körperlichen Aktivität und einer medizinischen Anamnese. Von 26.444 Teilnehmern wird zusätzlich 30 ml Blut entnommen und eingefroren. Bei 2.500 zufällig ausgewählten Teilnehmern werden Glukose, HbA1c, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, hs-CRP und γ -Glutamyltransferase (γ -GT) bestimmt. 2.223 Personen können analysiert werden. Der DRS wird erstellt aus Informationen zu Alter, Taillenumfang, Körpergröße, Hypertonie, körperlicher Aktivität, Rauch- und Bewegungsverhalten und Ernährung (Alkohol- und Kaffeeconsum, Verzehr von Vollkornbrot und Fleisch). Über die Punktwerte des DRS wird die Fünf-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit berechnet (300 Punkte entsprechen 0,3 %, 400 = 0,8 %, 500 = 2,1 %, 600 = 5,7 % und 700 = 14,8 %). Mögliche Korrelationen zwischen dem DRS und den gemessenen Biomarkern werden evaluiert. Ferner wird die Güte des DRS zur Erkennung einer gestörten Nüchternglukose (100–125 mg/dl) untersucht.

Der DRS war signifikant ($p < 0,001$) mit allen Biomarkern korreliert. Konzentrationen von Glukose, HbA1c, Triglyzeriden, hs-CRP und γ -GT stiegen mit höheren Punktwerten an, HDL-Cholesterin sank mit höheren Punktwerten. Die Korrelationen waren für Frauen meist stärker als für Männer. Der Taillenumfang ist signifikant mit allen Biomarkern assoziiert, das Alter war unabhängig von anderen Risikofaktoren mit den Konzentrationen von Glukose und HbA1c assoziiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Verzehr von Fleisch und Vollkornbrot und dem Wert der γ -GT.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass moderate Zusammenhänge zwischen dem DRS und metabolischen Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes bestehen. Auch erlaubt der DRS eine relativ valide Identifizierung von Personen mit gestörter Nüchternglukose: Die Sensitivität für einen DRS von 500 Punkten liegt bei 74 Prozent, die Spezifität bei 71 Prozent. Die Autoren betonen, dass der DRS zwar ein geeignetes Instrument ist, um Personen mit hohem Diabetesrisiko zu identifizieren, wobei diese Patienten allerdings nicht unbedingt eine gestörte Nüchternglukosetoleranz aufweisen müssen. Es bleibt offen, ob durch eine zusätzliche Messung der Blutglukose die Aussagekraft des DRS weiter verbessert werden kann.

Der DRS eignet sich gut als Grundlage einer Vorsorgeuntersuchung für DMT2. Veränderungen im DRS-Punktwert oder in der berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeit könnten auch als Surrogatparameter für den Erfolg von Präventionsprogrammen genutzt werden. Eine Reduktion des Punktwertes sollte zu einer Verbesserung des Risikoprofils führen, was dazu verwendet werden könnte, den Effekt von Interventionen in experimentellen Studien zu

untersuchen. Der DRS ermöglicht außerdem eine Quantifizierung des Risikos und könnte damit Entscheidungen hinsichtlich Adipositas-Therapien bei Hochrisikopatienten unterstützen.

4.2.4.3 Bergmann et al. 2007

Die Studie von Bergmann et al.¹³ (vgl. Tabelle 8.16) untersucht die Effektivität des FINDRISC (des finnischen Diabetes-Risiko-Score) und seine Einsetzbarkeit als Screening-Werkzeug, um das Diabetesrisiko bei 41- bis 79-Jährigen vorherzusagen. Zusätzlich soll die Effektivität des Scores in der Vorhersage und Erkennung von DMT2 verglichen werden. 552 Deutsche mit einer positiven Familienanamnese für DMT2, Übergewicht und Dyslipoproteinämie werden untersucht. Demografische Daten und die Familienanamnese werden aufgenommen und Blutdruck, Puls, Größe und Gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang sowie das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang gemessen. Zusätzlich werden alle Teilnehmer gebeten, einen modifizierten FINDRISC-Fragebogen auszufüllen (Alter, BMI, Taillenumfang, Blutdruckmedikation, schon einmal gemessener erhöhter Blutzucker, positive Familienanamnese für DMT2; ohne Fragen zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten; Score: 1–23). Danach wird ein OGTT durchgeführt, gemessen werden Lipid- und HbA1c-Werte. Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko oder Hyperglykämie erhalten Training (gesunder Lebensstil und/oder Bewegung), um ihr Gewicht zu reduzieren, bzw. medikamentöse Therapie. Nach drei Jahren wird erneut ein OGTT durchgeführt.

Zu Studienbeginn wurden 61 Patienten mit DMT2, 306 mit IGT diagnostiziert; die Prävalenz von gestörter Glukosetoleranz (gGT) war 77,3 Prozent bei Männern und 62,6 Prozent bei Frauen ($p > 0,001$). Nach drei Jahren wurde bei 77 Personen DMT2 und bei 235 Personen IFG oder IGT festgestellt; die Prävalenz von gGT war 67,2 Prozent bei Männern und 52,2 Prozent bei Frauen ($p = 0,001$).

Die Prävalenz von DMT2 stieg während des Follow-up von drei Jahren um 2,8 Prozent. Zu Studienbeginn wurden 367 Personen mit IGT, IFG oder DMT2 diagnostiziert (\bar{x} FINDRISC 8,18), die einer Intervention während der drei folgenden Jahre zustimmten. 116 zeigten danach eine Regression der Erkrankung (\bar{x} FINDRISC 7,73), 251 zeigten keine Veränderung oder eine Progression der Erkrankung (\bar{x} FINDRISC 9,75). Der FINDRISC war mit dem Krankheitsverlauf assoziiert, allerdings fand eine Veränderung fast ausschließlich innerhalb nebeneinanderliegender Glukose-Toleranz-Kategorien statt: Unter den 77 Personen, bei denen eine Progression der Erkrankung zu verzeichnen war, gab es nur eine, die zu Studienbeginn normale Glukosetoleranz aufwies und nach drei Jahren mit DMT2 diagnostiziert wurde. Die Autoren schlagen vor, den FINDRISC im Rahmen von Primärprävention als vorläufiges Screening-Werkzeug einzusetzen und die dabei erkannten Risikopersonen – vor allem bei höheren Score-Werten – mit einer FPG-Messung oder einem OGTT zu bestätigen. Bei Personen mit niedrigerem FINDRISC scheinen Interventionen besser zu greifen als bei solchen mit hohen Score-Werten. Außerdem wird festgestellt, dass der FINDRISC besser dazu geeignet ist, das Risiko für DMT2 vorherzusagen, als asymptotische DMT2 zu identifizieren.

4.2.4.4 Simmons et al. 2007

Das Ziel der Studie von Simmons et al.¹¹⁷ (vgl. Tabelle 8.17) ist es festzustellen, ob einfache Fragen zu Ernährung und Bewegung das DMT2-Risiko bestimmen können und ob sie diese Einschätzung aufgrund von bekannten Risikofaktoren wie Alter, BMI etc. verbessern können.

Personen zwischen 40 und 79 Jahren werden in Allgemeinpraxen rekrutiert, 25.633 (33 Prozent der Angesprochenen) nehmen an einer Gesundenuntersuchung (entspricht der österreichischen Vorsorgeuntersuchung) teil, während der anthropometrische und Blutdruck-Messungen durchgeführt werden und ein Fragebogen zu Ernährung und zu allgemeinen Gesundheitsfragen ausgefüllt wird. Zusätzlich werden Daten zu Bildungsstatus, sozioökonomischem Hintergrund, positiver Familienanamnese für DM, Rauchen und Alkoholkonsum erhoben. 15.028 Teilnehmer (58,6 %) der Studie nehmen an einer zweiten Gesundenuntersuchung teil. Die Inzidenz von DMT2 wird aus verschiedenen Quellen bestätigt: aus der Follow-up-Untersuchung in der Studie selbst, aus Registern (der stationären und ambulanten Versorgung), aus Daten zur Verschreibung von Medikamenten zur Blutzuckersenkung sowie aus HbA1c-Messwerten von > 7 Prozent. Ein HbA1c > 7 Prozent zeigt maximale Spezifität und Sensitivität, um DMT2 festzustellen, und es konnte dargestellt werden, dass dieser Wert Nephropathie, Retinopathie sowie FBG und OGTT anzeigen kann.

Die Studienpopulation wird hinsichtlich der Inzidenz von DM stratifiziert und randomisiert in zwei gleich große Gruppen geteilt. Die Daten einer Gruppe werden für die Entwicklung des neuen Risiko-Scores verwendet, der dann in der zweiten Gruppe getestet wird. Die Autoren stellen fest, dass ein Bewegungsindex und die Ernährungsgewohnheiten die Progression zu DMT2 vorhersagen lassen. So haben Personen, die angeben, ein oder mehrere Einheiten grünes Blattgemüse, „anderes“ Gemüse, frisches Obst und Vollkorn-/Schwarzbrot pro Tag zu sich zu nehmen, ein um 30 Prozent niedrigeres Risiko, DMT2 zu entwickeln. Allerdings konnte die Identifikation von Risikopatienten durch Hinzufügen dieser Informationen zu einem bestehenden Risiko-Score nicht präzisiert werden. Trotzdem könnte die Erhebung der Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten zweckmäßig sein, da sie dazu beiträgt, das Risiko z. B. von kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs vorherzusagen. Zusätzlich könnten dadurch Personen identifiziert werden, bei denen präventive Interventionen sinnvoll wären. So stellen die Autoren fest, dass eine Erhebung des Patientenverhaltens Personen mehr als biochemische Tests dazu motiviert, ihr Verhalten zu verändern, da der Zusammenhang zwischen Risiko und Verhalten deutlicher wird und die präventive Intervention einer Risikoreduktion gegenübersteht.

4.2.4.5 Balkau et al. 2006

In dieser französischen Querschnittstudie von Balkau et al.¹¹ (vgl. Tabelle 8.18) wird in zehn Gesundheitszentren ein Screening an 3.576 Personen im Alter von 40 bis 64 Jahren, die keine Medikation für Diabetes erhalten, durchgeführt. Das Ziel der Studie war, herauszufinden, welche der anthropometrischen Parameter BMI, Taillenumfang und WHR (Waist hip ratio, dt.: Taille-Hüft-Verhältnis) am besten Personen identifiziert, die einen diabetischen Nüchternblutglukosewert ($\geq 7,0$ mmol/l) haben. Zusätzlich wird die Sensitivität der Parameter mit den **Diabetes-Risiko-Scores der ADA, aus Dänemark, den Niederlanden und dem UK** verglichen, um festzustellen, bei welchen Personen ein Diabetes-Screening durchgeführt

werden sollte. Bei dieser Studie wird die 1999 von der WHO formulierte epidemiologische Definition von Diabetes verwendet. Von den 1.746 Männern weisen 53 (3 %) einen Nüchtern glukosewerte von $\geq 7,0$ mmol/l auf, von den 1.830 Frauen 22 (1 %). Diese Personen waren durchschnittlich zwei bis drei Jahre älter als Nicht-Diabetiker, hatten signifikant höhere Werte bei BMI, Taillen- und Hüftumfang sowie WHR, und es wurden mehr von ihnen auf Bluthochdruck behandelt (für alle $p > 0,001$). Zusätzlich hatten sie eine höhere Herzfrequenz ($p > 0,002$), weniger Bewegung ($p > 0,04$) und häufiger Diabetes in der Familienanamnese ($p < 0,01$). Nur hinsichtlich Alkoholkonsum trat ein Unterschied zwischen Männern und Frauen auf: Dieser war signifikant höher bei diabetischen Männern ($p < 0,01$), aber niedriger bei Frauen ($p < 0,1$). Frauen, die Kinder mit mehr als 4 kg Geburtsgewicht geboren hatten, hatten vermehrt Nüchtern glukosewerte von $\geq 7,0$ mmol/l.

Balkau et al.¹¹ kommen zu dem Schluss, dass ein Screening von ausschließlich übergewichtigen Personen in dieser französischen Population sinnvoll ist, da sich die Sensitivität bei einem allgemeinen Screening nur gering erhöhen würde. Bei diesem untersuchten Studienkollektiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Sensitivitäten der drei anthropometrischen Parameter BMI, Taillenumfang und WHR, daher sollte der Parameter der Wahl gemessen werden. Bei einem BMI von ≥ 27 kg/m² bei Männern und ≥ 26 kg/m² bei Frauen (bzw. einem Taillenumfang von ≥ 96 cm und ≥ 83 cm) sollte ein Screening durchgeführt werden. Im Vergleich zu Diabetes-Risiko-Scores ist die Sensitivität eines Screenings der übergewichtigen Personen unter Verwendung des BMI höher als der ADA- und der dänische Risiko-Score. Die Autoren weisen darauf hin, dass Risiko-Scores sehr von der exakten Formulierung der Fragen und dem kulturellen Hintergrund abhängen; so war z. B. der niederländische Risiko-Score auf französische Frauen nur schlecht übertragbar. Die Studie betont, dass für ein Diabetes-Screening vor allem die Sensitivität wichtig ist, da das Screening laut Adriaanse et al.¹ und Edelman et al.³⁶ keinen Einfluss auf die Lebensqualität hat und keine psychologischen Auswirkungen zeigt. Als Studienlimitationen werden die zahlenmäßig geringe Studienpopulation und die schmale Altersspanne der untersuchten Teilnehmer diskutiert.

4.2.4.6 Harding et al. 2006

Da laut Harding et al.⁵¹ (vgl. Tabelle 8.19) die meisten Risiko-Scores Informationen benötigen, die bei Arztbesuchen nicht routinemäßig erfasst werden, untersuchen sie als alternativen Ansatz eine Schichtung der Population aufgrund von vier etablierten Risikofaktoren (Alter, positive Familienanamnese für DMT2, Bewegungsmangel und BMI). Die Daten stammen aus der EPIC-Norfolk-Studie, wobei 24.714 Probanden mit einem Alter von 40 bis 78 Jahren mit positiver Familienanamnese (vonseiten eines Elternteils) für DMT2 untersucht werden. Während eines Follow-up über zwölf Jahre erkrankten 608 Personen an DMT2; diese Personen hatten eine Tendenz, älter zu sein, an Übergewicht zu leiden, weniger Bewegung zu machen, eine positive Familienanamnese für DMT2 zu haben und keinen Alkohol zu trinken. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Assoziation von Alter, positiver Familienanamnese für DMT2 (Eltern), Bewegungsmangel und BMI mit dem DM-Risiko, unabhängig von Geschlecht, Alkoholkonsum und Rauchen. Der Risikofaktor mit dem größten Einfluss auf die DMT2-Inzidenz war BMI; bei Personen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² war die

kumulative Inzidenz für DMT2 über zwölf Jahre hinweg fast 9 Prozent. Für Personen mit allen vier Risikofaktoren war die Inzidenz bzw. das absolute Risiko für DMT2 20 Prozent.

Personen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² im Alter von ≥ 55 Jahren mit einer positiven Familienanamnese für DMT2 haben gegenüber Personen aus der Gruppe mit dem schwächsten Risikoprofil ein 18-fach erhöhtes Risiko, an DMT2 zu erkranken. Das unterstreicht das erhöhte Risiko, an Diabetes zu erkranken, wenn die drei oben genannten Risikofaktoren in Kombination vorliegen. Die Autoren gehen davon aus, dass die Einfachheit ihres Ansatzes eine Übertragung zwischen verschiedenen Populationen und Gesundheitssystemen leichter macht als die Berechnung von individuellen Risiko-Scores.

4.2.4.7 Hariri et al. 2006a

Ziel dieser Studie von Hariri et al.⁵³ (vgl. Tabelle 8.20) war es, eine dreistufige Stratifizierung des familiären Risikos für DMT2 als Screening-Werkzeug zu untersuchen. Evaluiert wird der Zusammenhang zwischen den Risikokategorien und der Prävalenz von erkanntem und nicht erkanntem DMT2 sowie die Verwendung der positiven Familienanamnese allein oder in Kombination mit anderen Risikofaktoren (Übergewicht und Alter).

Die Daten stammen aus dem „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES), einer jährlich durchgeführten Bestandsaufnahme, die dazu dient, repräsentative Schätzungen des Gesundheits- und Ernährungsstatus der zivilen US-Bevölkerung durchzuführen. NHANES-Daten basieren auf persönlichen Interviews und einer Untersuchung, in der auch der FPG-Wert gemessen wird; diese Messung erfolgte bei 3.823 Studienteilnehmern. Im Interview werden Daten zu Alter, Einkommen, Bildungsstatus, Ethnizität, BMI, DMT2-Diagnose und positiver Familienanamnese für DMT2 erhoben. Je nach familiärem Risiko werden die Teilnehmer in drei Gruppen eingeteilt: hohes Risiko (mindestens zwei Verwandte ersten Grades oder ein Verwandter ersten Grades und zwei Verwandte zweiten Grades haben DMT2), moderates Risiko (ein Verwandter ersten und ein Verwandter zweiten Grades oder ein Verwandter ersten Grades oder zwei Verwandte zweiten Grades) und durchschnittliches Risiko (nur ein Verwandter zweiten Grades von einer oder beiden Seiten der Familie oder keine positive Familienanamnese für DMT2).

Bei 991 Personen lag eine DMT2-Diagnose vor, 150 Personen werden neu diagnostiziert (FPG ≥ 126 mg/dl). Ungefähr die Hälfte der Teilnehmer hat zumindest einen Verwandten mit DMT2. Bei Personen mit nicht erkanntem DMT2 betrug dieser Anteil 59,3 Prozent, bei solchen mit diagnostiziertem DMT2 75,8 Prozent. Auf Basis der familiären Risikokriterien haben 7 Prozent der Teilnehmer ein hohes, 23 Prozent ein moderates und 70 Prozent ein durchschnittliches Risiko, an DMT2 zu erkranken. Frauen, die Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen und Personen mit niedrigem Einkommen und Bildungsstatus waren eher in der Gruppe mit hohem bzw. moderatem Risiko. Der Anteil an Kaukasiern in der Hochrisikogruppe (57 %) war niedriger als ihr Anteil (71 %) in der Gesamtpopulation der Erhebung. Die Gesamtprävalenz von Übergewicht lag bei 30 Prozent, in der Gruppe mit moderatem und hohem familiärem Risiko bei 37 bzw. 42 Prozent. Die Prävalenz von diagnostiziertem DMT2 in Erwachsenen liegt bei 7 Prozent und ist mit dem familiären Risikograd bei Männern und Frauen sowie in allen Alters-, Ethnizitäts-, Einkommens-, Bildungs- und BMI-Kategorien assoziiert. Die Prävalenz von nicht erkanntem DMT2 liegt bei 3 Prozent und ist mit dem

familiären Risikograd bei beiden Geschlechtern sowie in allen Alters- und Einkommens-Kategorien sowie mit übergewichtigen Personen assoziiert.

Um die Effektivität des dreistufigen familiären Risikogrades leichter vergleichen zu können, wurden die Gruppen moderates und hohes Risiko in eine Gruppe „erhöhtes Risiko“ zusammengefasst. Außerdem wurde die Effektivität der Variablen BMI und Alter ≥ 45 Jahre evaluiert. Basiert das Screening auf einem einzelnen Risikofaktor, hat es für hohes familiäres Risiko die höchste Spezifität (94 %), gefolgt von erhöhtem familiärem Risiko (73 %) und BMI > 25 . Die Sensitivität war am höchsten für BMI (88 %), gefolgt von erhöhtem familiärem Risiko (48 %) und hohem familiärem Risiko (19 %). Der negative Vorhersagewert (negative predictive value) war 99 Prozent für Übergewicht, 98 Prozent für erhöhtes und 97 Prozent für hohes familiäres Risiko. Eine Kombination der Variablen hohes familiäres Risiko mit Übergewicht erzielte höhere Spezifität (97 %) als die Verwendung nur eines Risikofaktors.

Die Ergebnisse zeigen, dass die positive Familienanamnese für DMT2 ein starker Risikofaktor sowohl für diagnostizierten als auch für nicht erkannten DMT2 ist und dass die Prävalenz von DMT2 direkt mit dem Ausmaß von DMT2 in der Familienanamnese der Population assoziiert ist. Dass dieser Zusammenhang bei Personen mit nicht erkanntem DMT2 weniger stark ist, erklären die Autoren damit, dass diagnostizierte Diabetiker sich eher nach Fällen von DMT2 in der Verwandtschaft erkundigen als gesunde Personen. In diesem Fall wäre eine Aufklärung über das erhöhte Risiko von Personen, in deren Verwandtschaft DMT2 diagnostiziert wurde, sinnvoll, damit Personen mit erhöhtem familiärem Risiko diagnostische Tests einfordern können. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Screening aufgrund von familiärem DM-Risiko eine höhere Spezifität hat als Screening aufgrund von BMI, weshalb die Familienanamnese für DMT2 ein effektives Screeningwerkzeug darstellt.

4.2.4.8 Hariri et al. 2006b

Diese Querschnittstudie von Hariri et al.⁵² (vgl. Tabelle 8.21) basiert auf Daten aus einer jährlichen Erhebung von Standpunkten und Verhalten hinsichtlich Gesundheit in den USA. Fragebögen wurden an 6.175 Personen geschickt, 4.345 (70 %) nahmen an der Erhebung teil. Ähnlich wie in der Studie von Hariri et al.⁵² erhebt der Fragebogen Daten zu DMT2-Diagnose, zu Übergewicht und zur DMT2-Familienanamnese. Zusätzlich wird erfragt, für wie wichtig die Familienanamnese der Teilnehmer für ihre eigene Gesundheit gehalten wird, ob sie jemals aktiv Informationen dazu in ihrer Verwandtschaft eingeholt haben, wie sie ihr Risiko, an DMT2 zu erkranken, einschätzen und ob sie Schritte setzen, um ihr Risiko zu reduzieren.

Die Kategorien für hohes, moderates und durchschnittliches familiäres Risiko entsprechen denen in Hariri et al.⁵². Von den 452 Teilnehmern mit diagnostiziertem DMT2 finden sich 204 (45,1 %) in der Gruppe mit hohem Risiko, 125 (27,7 %) mit moderatem und 123 (27,2 %) mit durchschnittlichem Risiko. Der Großteil der Teilnehmer war ≥ 35 Jahre alt (82,1 %), weiblich (56,7 %), Kaukasier (69,8 %), mit relativ gutem Bildungsstatus (67,1 %) und jährlichem Einkommen über 25.000 US-Dollar (71,4 %). Es kann ein gradueller Anstieg der Prävalenz von DMT2 mit ansteigendem familiärem Risiko gezeigt werden: DMT2-Prävalenz bei durchschnittlichem familiärem Risiko: 4,5 %, bei moderatem Risiko: 15,0 % und bei hohem Risiko: 29,1 %. Festgestellt wird ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen DMT2-Risiko

und fortgeschrittenem Alter, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit, niedrigem Einkommen und Bildungsstatus sowie Übergewicht laut eigenen Angaben. Die Ausprägung dieses Zusammenhangs nimmt mit steigendem familiärem Risiko bei allen Kategorien der untersuchten Risikofaktoren zu, verschwindet allerdings bei Frauen, Alten und Übergewichtigen.

96 Prozent der Teilnehmer halten die Kenntnis ihrer Familienanamnese für DMT2 für wichtig, und 95 Prozent geben an, dass DMT2 eine schwerwiegende Krankheit darstellt. Die Einschätzung des persönlichen Risikos, an DMT2 zu erkranken, steigt mit zunehmendem familiärem Risiko signifikant an: So sehen sich 14 Prozent der Teilnehmer in der Gruppe mit durchschnittlichem Risiko gefährdet, 36 Prozent in der Gruppe mit moderatem und 51 Prozent in der Gruppe mit hohem Risiko. Ein ähnlicher Trend zeichnet sich bei risikoreduziertem Verhalten ab: So änderten z. B. 49 Prozent der Teilnehmer mit hohem familiärem Risiko ihren Lebensstil, um nicht an DMT2 zu erkranken. Die Autoren betonen allerdings, dass damit auch gut die Hälfte der Personen mit moderatem oder hohem familiärem Risikoprofil ihren Lebensstil nicht ändern, und weisen auf die Notwendigkeit hin, Präventionsprogramme entsprechend zu verbessern.

Die Autoren stellen fest, dass moderates oder hohes familiäres Risiko für DMT2 73 Prozent aller Diabetiker unter den Teilnehmern identifizieren ließ, wohingegen nur 40 Prozent der Teilnehmer aufgrund von Übergewicht laut eigenen Angaben eruiert werden konnten. Die Verwendung der Familienanamnese in Kombination mit der Einschätzung von Übergewicht verdoppelt beinahe den positiven Vorhersagewert im Vergleich zur Verwendung eines dieser Risikofaktoren allein. Dies stellt eine substanzielle Reduktion von falsch-positiven Werten für Screening dar. Die Kriterien positive Familienanamnese und Übergewicht ermöglichen also ein kostengünstiges, einfach zugängliches Screening-Instrument.

4.2.4.9 Norberg et al. 2006

Das Ziel der in Umea, Schweden, durchgeführten Untersuchung (vgl. Tabelle 8.22) war die Erstellung eines für den klinischen Alltag einfach gebräuchlichen Screening-Modells ohne Verwendung des (relativ kostspieligen und zeitaufwendigen) oralen Glukose-Toleranz-Testes für die Identifizierung von Personen mit hohem Risiko, an Diabetes Typ 2 zu erkranken⁸⁷. Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Effektivität der Anwendung des neuen Grenzwertes für pathologische Nüchtern-Blutzucker-Konzentrationen von 5,6 mmol/l im Screening-Test im Vergleich zum ursprünglichen Grenzwert von 6,1 mmol/l.

Zu diesem Zweck verglichen die Autoren Modelle mit unterschiedlichen Risiko-Kombinationen hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiv sowie negativ vorhersagendem Wert und Risikoverhältnis. Methodisch eingesetzt wurden die Messung des Nüchtern-Blutzucker-Spiegels allein und in Kombination mit einem oralen Glukose-Toleranz-Test, Bestimmungen von HbA1c, BMI und Triglyzeriden sowie die Erhebung einer positiven Familienanamnese für Diabetes. Die primäre Studienpopulation bestand einerseits aus 33.336 Teilnehmern einer Gesundheitsumfrage an allgemeinmedizinischen Zentren (49 % der männlichen und 56 % der weiblichen Gesamtbevölkerung) und andererseits aus 6.088 Patienten mit diagnostiziertem Diabetes Typ 2 (Prävalenz von 4,7 %) im Rekrutierungszeitraum von 1989 bis 2001. Von dieser Ausgangspopulation wurden jene 164 Patienten für die

statistischen Berechnungen herangezogen, die klinisch diagnostizierten Diabetes Typ 2 entwickeln (medianer Zeitraum bis zur Diagnosestellung: 5,4 Jahre), außerdem wurden 304 alters- und geschlechtsmäßig vergleichbare Kontrollpersonen ohne Diabetes ausgewählt.

Die Patienten wurden gebeten, Fragebögen hinsichtlich des psychosozialen Status und des Lebensstils zu beantworten und der Abnahme von Blut u. a. für die Bestimmung biomedizinischer Parameter zuzustimmen.

Die Ergebnisse zeigten, dass Screening-Modelle mit mindestens einem Risikokriterium Sensitivitäten zwischen 0,9 und 0,96, Spezifitäten zwischen 0,43 und 0,57 sowie positiv vorhersagende Werte zwischen 8 und 9 Prozent aufweisen. Wegen geringer positiv vorhersagender Werte der Screening-Modelle mit einem einzigen Risikofaktor wurden diese nicht weiter evaluiert. Das Screening-Modell, zusammengesetzt aus der Kombination der Risikofaktoren Nüchternblutzucker-Wert $\geq 6,1$ mmol/l (gemessen im Kapillar-Plasma), HbA1c-Wert $\geq 4,7$ Prozent und BMI ≥ 27 bei Männern und BMI ≥ 30 bei Frauen, zeigte eine Sensitivität von 0,66 bzw. 0,52 Prozent, eine Spezifität von 0,93 bzw. 0,97 Prozent und einen positiv vorhersagenden Wert von 32 bzw. 46 Prozent. Ähnliche Ergebnisse zeigten Modelle, die eine positive Familienanamnese für Diabetes als einen der drei Risikofaktoren mit einschließen, wobei die Inkludierung der Familienanamnese von Verwandten ersten Grades keine Verbesserung der Aussagekraft des Modells brachte. Ebenso brachte die zusätzliche Bestimmung der Triglyzerid-Werte oder die Durchführung eines oralen Glukose-Toleranz-Testes keine Verbesserung der Qualität des Modells.

Für das beschriebene Modell war die Verwendung eines Grenzwertes von 6,1 mmol/l Nüchternblutzucker-Wert besser geeignet als der von der ADA empfohlene neue Grenzwert von 5,6 mmol/l, da der neue Richtwert keine Zunahme der Rate der Risikopersonen, aber eine Abnahme des positiv vorhersagenden Wertes mit sich bringt.

Als Limitierung ihrer Untersuchung geben die Autoren an, dass ein Unterschätzen der Rate an Patienten, die Diabetes entwickeln, nicht ausgeschlossen werden kann, da die Diagnose rein klinisch und ohne Folgeuntersuchung gestellt wird. Das Miteinbeziehen des in den Umfragen nicht erhobenen Parameters „abdominale Adipositas“ würde das Modell verbessern. Letztlich ist die Arbeit durch eine hohe Rate an Studienabbruchern limitiert, die auf zeitweilige Studienunterbrechungen wegen Ressourcenmangels einiger Zentren zurückzuführen ist.

Die kombinierte Messung von Nüchternblutzucker-Spiegel von $\geq 6,1$ mmol/l, HbA1c-Wert $\geq 4,7$ Prozent und BMI ≥ 27 bei Männern bzw. ≥ 30 bei Frauen stellt eine effektive Screening-Modalität für Diabetes Typ 2 in der täglichen klinischen Routinepraxis dar. Ein oraler Glukose-Toleranz-Test oder Familienanamnese für Diabetes ist in diesem Modell nicht notwendig.

4.2.4.10 Rathmann et al. 2005

Rathmann et al.¹⁰¹ (vgl. Tabelle 8.23) evaluieren und vergleichen verschiedene DM-Screening-Fragebögen und multivariate Risiko-Scores in der KORA-Erhebung („Cooperative Health Research in the Region of Augsburg“) in Deutschland. Insgesamt nehmen 1.653 (62 %) von 2.656 Personen zwischen 55 und 74 Jahren teil, bei 1.353 Personen wird ein

OGTT durchgeführt. Diagnosekriterien folgen den WHO-(1999-)Kriterien. Gemessen werden Größe, Gewicht, Taillenumfang und Blutdruck, in Interviews wird die Krankenanamnese erfasst; Fragen zu Bewegungs- und Ernährungsverhalten, Alkoholkonsum und Rauchen sowie Medikation (u. a. blutdrucksenkende Mittel, Steroide) werden gestellt.

Eine Literatursuche führt zu acht veröffentlichten Fragebögen bzw. Risiko-Scores, vier von diesen sind Rathmann et al.¹⁰¹ zufolge auf das KORA-Datenset anzuwenden: USA (Stern et al.¹²²), Finnland (Lindström und Tuomilehto⁸²), Rotterdam (Baan et al.¹⁰), Cambridge (Griffin et al.⁵⁰).

Die Prävalenz von nicht erkannter DMT2 lag bei 9 Prozent; diese Patienten waren älter, stärker übergewichtig und hatten ein schwerwiegenderes kardiovaskuläres Risikoprofil. Die Sensitivität und Spezifität von drei Fragebögen war allgemein geringer als in den Originalarbeiten, und nur der finnische Risiko-Score hatte, angewandt auf das KORA-Datenset, eine genügend hohe Sensitivität, allerdings auf Kosten der Spezifität (43 %). Die Vorhersagekraft für ein negatives Testergebnis war für alle Screening-Tests hoch und lag zwischen 94 und 98 Prozent. Die Patienten-Charakteristika in den Originalstudien waren von denen des KORA-Datensets verschieden; die Patienten waren jünger, weniger übergewichtig und nahmen weniger blutdrucksenkende Mittel ein. Während alle Risikofaktoren in den Originalarbeiten signifikant mit unerkanntem DMT2 assoziiert war, waren es bei den KORA-Teilnehmern nur wenige Faktoren, u. a. (abdominales) Übergewicht, positive Familienanamnese für DM, Blutdruck, Rauchen und Bewegung.

Den Autoren zufolge kann die Verwendung von Fragebögen dazu dienen, das Bewusstsein der Befragten hinsichtlich von DMT2 zu erhöhen und nicht erkannten DMT2 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auszuschließen (> 90 %). Damit könnten Fragebögen ein erster Schritt in einem stufenweisen Screening sein, um festzustellen, ob weitere Tests nötig sind.

4.2.4.11 Saaristo et al. 2005

Das Ziel dieser Studie von Saaristo et al.¹⁰⁵ (vgl. Tabelle 8.24) war es, die Effektivität des finnischen Diabetes-Risiko-Scores als Screening-Instrument für unerkannten DMT2, IGT und das metabolische Syndrom in der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen.

4.622 Personen im Alter von 45 bis 75 Jahren wurden zu einem OGTT, zu einer klinischen Untersuchung und einer Fragebogenerhebung (FINDRISC) eingeladen, von insgesamt 3.092 Personen (67 %) ohne DMT2 konnte der Glukosetoleranz-Status erhoben werden. Von den 3.092 Personen mit OGTT füllten 2.640 (85 %) den Fragebogen aus. Die Angaben, die am häufigsten fehlten, waren diejenigen zu BMI (n = 271, 9 % fehlen) und Taillenumfang (n = 286, 9 % fehlen). Fehlende Daten wurden durch die in der Untersuchung erfassten ersetzt. So konnten die Daten von 2.966 Personen analysiert werden. Klassifikation von DMT2 erfolgte anhand der WHO-Kriterien.

Die Prävalenz von DMT2 liegt bei 11,6 Prozent bei Männern und 6,4 Prozent bei Frauen, insgesamt werden 50,6 Prozent der Männer und 33,3 Prozent der Frauen mit IGT klassifiziert. Bei einem Risiko-Score ≥ 15 war die Prävalenz für DMT2 30 Prozent und für IGT 74 Prozent bei Männern und 16 bzw. 58 Prozent bei Frauen. Der Schwellenwert 11 für den

Risiko-Score identifiziert unerkannten DMT2 mit einer Sensitivität von 66 Prozent bei Männern und von 70 Prozent bei Frauen. Der Anteil der Bevölkerung, der mit diesem Schwellenwert mittels OGTT gescreent werden müsste, ist 12 Prozent für Männer und 15 Prozent für Frauen. Abgesehen von Gesamtcholesterol weisen alle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen eine starke, direkte Assoziation mit dem FINDRISC-Score auf.

Die Verwendung von zwei unterschiedlichen Schwellenwerten bietet sich an. Personen mit Scores zwischen 7 und 14 erhalten Aufklärung hinsichtlich eines gesunden Lebensstils; bei Personen mit einem Score ≥ 15 kann ein OGTT durchgeführt werden, um mögliche IGT festzustellen. Außerdem werden sie fachärztlich behandelt.

Die Autoren stellen fest, dass der FINDRISC als einfaches Risiko-Bestimmungsinstrument entwickelt wurde und ohne Labortests oder klinische Messungen auskommt. Die große Anzahl fehlender Angaben zu BMI und Taillenumfang stellt aber den Wert des Fragebogens als individuell durchgeführter Test infrage. Auch könnte die Effektivität des Risiko-Scores bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen variieren, weshalb er vor dem Einsatz in der jeweiligen Gruppe validiert werden sollte.

4.2.4.12 Park et al. 2002

Diese Studie von Park et al.⁹⁵ (vgl. Tabelle 8.25) testet den Cambridge-Risiko-Score bei einer großen Kohorte der EPIC-Norfolk-Studie („European Prospective Investigation of Cancer“; siehe auch 4.2.4.6). Verwendet wurden Daten von 6.567 Personen der EPIC-Norfolk-Kohorte zwischen 39 und 78 Jahren ohne DMT2. Diese Kohorte war repräsentativ für die Bevölkerung von England und Wales hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, anthropometrischer Variablen, Blutdruck und Blutfette. Hyperglykämie wurde definiert durch einen HbA1c-Wert ≥ 7 Prozent.

Der Risiko-Score beruht auf den Variablen Alter, Geschlecht, Steroide und blutdrucksenkende Mittel, Rauchen, positive Familienanamnese für DMT2 und BMI. Die Effizienz des Scores wurde unter Weglassen verschiedener Variablen geschätzt (zunächst positive Familienanamnese, dann positive Familienanamnese und Rauchen, positive Familienanamnese und BMI, zuletzt positive Familienanamnese, BMI und Rauchen).

Bei 84 Personen (1,3 %) wurde aufgrund des HbA1c-Werts ≥ 7 Prozent Hyperglykämie diagnostiziert; Alter, Hüftumfang, BMI, positive Familienanamnese und Rauchen waren alle signifikant mit HbA1c-Werten ≥ 7 Prozent assoziiert ($p < 0,01$). Die Spezifität lag bei 78 Prozent, die Sensitivität bei 51 Prozent. Wird der Schwellenwert für HbA1c auf 6,5 Prozent gesenkt, steigt die Anzahl der Hyperglykämiker auf 203 (3,1 %), bei HbA1c ≥ 6 Prozent auf 841 (12,8 %). Das Fehlen von Variablen verändert die Effizienz des Scores nicht signifikant im Vergleich zum Original-Score für unterschiedliche Schwellenwerte.

Die Autoren stellen fest, dass der Risiko-Score ein Herausfiltern von Hochrisikopersonen ermöglicht, bei denen eine diagnostische Testung indiziert ist, da der Score auf üblicherweise bereits vorhandenen Patienteninformationen basiert. Fehlen Daten zu Variablen, wie z. B. positive Familienanamnese für DMT2, die vielleicht routinemäßig nicht so häufig erfasst werden, verändert das die Effizienz des Scores in der Identifikation von Hochrisikopatienten

nicht. Park et al.⁹⁵ weisen darauf hin, dass ethnische Unterschiede innerhalb von Populationen die Effizienz des Scores beeinflussen und der Score bei solchen Populationen vorab evaluiert werden muss. Limitierungen der Studie sind u. a., dass die Erhebung der laufenden Patientenmedikation anhand von Krankengeschichten anstelle von direkter Patientenbefragung erfolgte sowie die Tatsache, dass die Studienpopulation zum Großteil kaukasischer Abstammung war und somit keine Rückschlüsse auf Personen unterschiedlicher Ethnizität zu ziehen sind.

4.2.4.13 Spijkerman et al. 2002a

Diese Studie von Spijkerman et al.¹²⁰ (vgl. Tabelle 8.26)) beschreibt ein bevölkerungsweites Zwei-Stufen-Screening-Programm und das kardiovaskuläre Risikoprofil der dabei identifizierten Diabetespatienten.

Das Screening-Programm besteht aus einem Fragebogen (Symptom Risk Questionnaire, SRQ) und einer Messung des kapillaren Nüchtern-Glukosewerts, gefolgt von einem OGTT. Alle Einwohner zwischen 50 bis 75 Jahren ($n = 11.679$) in einer Region der Niederlanden wurden zum Screening eingeladen. Nach sechs Wochen wurde an alle Personen, die der Einladung nicht gefolgt waren, ein Erinnerungsschreiben gesandt. Der SRQ enthält Fragen wie z. B. zu Alter, Geschlecht, BMI, positiver Familienanamnese für DM, häufigem Durstgefühl, Einnahme blutdrucksenkender Mittel und Kurzatmigkeit. Aus den Antworten ergibt sich ein Score, ein Schwellenwert von 6 zeigte optimale Sensitivität (66 %) und Spezifität (70 %) für DMT2. Alle Teilnehmer mit einem SRQ-Score > 6 wurden zu einer FPG-Messung eingeladen. War der FPG-Wert $> 5,5$ und $\leq 8,5$ mmol/l, wurde ein OGTT durchgeführt. Die Diagnose erfolgte gemäß den WHO-Kriterien (1999). Patienten, bei denen DMT2 diagnostiziert wurde, wurden zu einer umfassenden medizinischen Untersuchung eingeladen, in der u. a. die Werte für HbA1c, Glukose, Blutfette, Blutdruck und anthropometrische Daten erhoben wurden.

Die Antwortrate ist mit 78 Prozent hoch. Der SRQ-Score konnte für 7.736 Personen errechnet werden. Etwas weniger als die Hälfte der Teilnehmer ($n = 3.301$) hatte einen Score > 6 , von den 2.885 Personen, bei denen ein FPG durchgeführt wurde, hatten 570 Werte $> 5,5$ mmol/l. Bei insgesamt 217 Teilnehmern wurde DMT2 diagnostiziert.

Bei ungefähr einem Drittel der Diabetiker lag diabetische Dyslipidämie vor, ca. 70 Prozent hatten hohe Cholesterinwerte und Bluthochdruck. Dies ist vergleichbar mit der bzw. etwas höher als die Prävalenz von Dyslipidämie und Bluthochdruck in anderen Screening-Studien. Spijkerman et al.¹²⁰ erklären dies damit, dass der SRQ BMI und verschiedene kardiovaskuläre Parameter inkludiert und somit Personen mit ungünstigem kardiovaskulärem Risikoprofil selektiert. Die Autoren schlagen vor, dass das getestete Screening-Programm Diabetiker identifizieren soll, die aus einer frühen Behandlung dieser Faktoren besonders großen Nutzen ziehen könnten.

Die Autoren stellen weiter fest, dass zur Identifikation des Großteils der Diabetiker in diesem Zwei-Schritte-Screening-Programm kein OGTT notwendig war. Sie warnen davor, die Ergebnisse verschiedener Screening-Studien zu vergleichen, da Unterschiede in der Prävalenz von DMT2 bei verschiedenen Populationen, die jeweilige Qualität der Gesundheitsversor-

gung und Unterschiede in der Erkennung von DMT2 dies verunmöglicht. Sie kommen zu dem Schluss, dass ein stufenweises Screening-Verfahren eine sinnvolle und praktische Methode darstellt, ein DMT2-Screening durchzuführen, und fordern für die Zukunft Screening-Studien, die den möglichen Nutzen einer frühen Erkennung und Behandlung von DMT2 quantifizieren. Die Autoren weisen in ihren Schlussfolgerungen darauf hin, dass Personen mit hohem Risikoprofil für die Entwicklung eines DMT2 und mit negativem OGTT zwar nicht unter einer aktuellen DMT2-Erkrankung leiden, jedoch weiterhin ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine solche Erkrankung in Zukunft zu entwickeln.

4.2.4.14 Spijkerman et al. 2002b

Diese Studie von Spijkerman et al.¹¹⁹ (vgl. Tabelle 8.27)) basiert auf Daten aus der „The Hoorn“-Studie. Inkludiert werden 2.387 Personen mit vollständig ausgefülltem Cambridge Risiko Score (CRS), Glukosedaten und Follow-up. Ein OGTT und eine klinische Untersuchung (medizinischer Fragebogen, anthropometrische Messungen) werden durchgeführt. Der CRS deckt die folgenden Variablen ab: Alter, Geschlecht, blutdrucksenkende Medikation, Steroide, positive Familienanamnese für DM, BMI, Rauchen. Der CRS wurde in einer früheren Studie validiert (Sensitivität: 77,3 %; Spezifität: 72,0 %) und der Schwellenwert mit 0,199 für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität in der vorliegenden Studie verwendet.

Die Sensitivität und Spezifität des CRS für die Diagnose von DMT2 lag bei 73 bzw. 52 Prozent. Ungefähr die Hälfte der Personen hatte einen hohen Risiko-Score, davon waren 1.037 falsch-positiv, 113 Personen richtig-positiv. Unter den Personen mit niedrigem Risiko-Score waren 1.106 richtig-negativ und 41 falsch-negativ. Die falsch-negativen Studienteilnehmer waren signifikant jünger und eher weiblich als die richtig-positiven Teilnehmer. Außerdem hatten sie signifikant niedrigeres Gewicht sowie geringere BMI- und WHR-Werte.

Die falsch-positiven Personen waren älter als die Negativ-Gruppen, zusätzlich waren sie stärker übergewichtig. In dieser Gruppe war ein höherer Anteil Raucher und nahm blutdrucksenkende Mittel ein.

Obwohl das relative Risiko zu versterben in der richtig-positiven Gruppe am höchsten ist, ist die Überlebenschance in der richtig-positiven Gruppe vergleichbar mit der in der falsch-positiven Gruppe. Das Mortalitätsrisiko ist nur in diesen beiden Gruppen signifikant höher als in der richtig-negativen Gruppe. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der CRS Personen identifiziert, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen, unabhängig davon, ob sie aufgrund biochemischer Tests mit DMT2 diagnostiziert werden. Die Autoren gelangen darum zur Einschätzung, dass Interventionen in der gesamten Positiv-Gruppe sinnvoll seien und nicht nur in der relativ kleinen Gruppe derjenigen, bei denen eine erhöhte Glukosekonzentration gemessen wird.

4.2.4.15 Griffin et al. 2000

Griffin et al.⁵⁰ (vgl. Tabelle 8.28) entwickeln und evaluieren einen Score zur Identifizierung von Risikopatienten eines unerkannten Diabetes, der auf routinemäßig erhobenen Patientendaten basiert. Zu diesem Zweck wurden in einem zweistufigen Studiendesign an einem

allgemeinmedizinischen Zentrum im englischen Cambridgeshire 1.077 Personen im Alter von 40 bis 64 Jahren ohne vorbekannte Diabetes-Anamnese einer klinischen Untersuchung unterzogen. Zusätzlich wurde ein oraler Glukosetoleranztest (mit 75 g Glukose) durchgeführt und ein Fragebogen bzgl. Lebensstil ausgeteilt.

Der Risiko-Score wurde anhand eines Regressionsmodells erstellt, wobei die erhobenen Parameter primär auf eine mögliche Assoziation mit beginnendem Diabetes getestet und stufenweise nach dem Grad der Signifikanz in das Modell eingeordnet wurden und letztlich nur bei bestehender Signifikanz im Modell verblieben. In einem zweiten Schritt wurde der Score an einer von der Score-Erstellung unabhängigen randomisierten Personengruppe aus der Allgemeinbevölkerung validiert.

Die Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von neu diagnostizierten Diabetes-Erkrankungen betrug 4,46 Prozent. Alter, Geschlecht, BMI, steroidale Medikation und Medikamente zur Blutdrucksenkung, Familienanamnese und Rauchen stellten sich als die ausschlaggebenden Parameter zur Erstellung des Scores heraus. Personen mit normalem Glukose-Toleranz-Test zeigten eine Tendenz zu jüngerem Alter, weniger Übergewichtigkeit und geringerem Bedarf an Blutdruckmedikation. Bei der getesteten Bevölkerung erreichte der Score eine Spezifität von 72 Prozent, eine Sensitivität von 77 Prozent, Likelihood Ratio von 2,76 und Fläche unter der ROC-Kurve von 80 Prozent (KI: 68–91 %).

Je nach Grenzwert ergab sich für jene Patienten, die aufgrund des Risiko-Scores für eine diagnostische Testung ausgewählt wurden, eine 30- bis 40-prozentige Wahrscheinlichkeit für ein pathologisches Testresultat und eine 11-prozentige Wahrscheinlichkeit, an einem nicht erkannten Diabetes zu leiden.

In ihrer Diskussion verweisen die Autoren darauf, dass die beschriebene Case-finding-Strategie für Diabetiker, insbesondere unter Verwendung moderner Computerverfahren, zur Aufdeckung von 85 Prozent aller Diabetes-Fälle in einem Fünfjahreszeitraum führt.

Eine große Stärke der präsentierten Arbeit besteht darin, dass der Score an einer unabhängigen und randomisierten Bevölkerung getestet wurde und hohe Generalisierbarkeit aufweist. Andererseits ist die Aussage der Arbeit limitiert aufgrund des Einschlusses von Personen mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund. Außerdem kann aufgrund von Modifikationen der laufenden Medikation oder verändertem Rauchverhalten die Effizienz des Scores über die Zeit variieren.

Die Autoren folgern, dass die Identifizierung von Risikopatienten für die Entwicklung eines Diabetes leicht möglich ist bei Verwendung eines Scores, der aus im Rahmen einer allgemeinmedizinischen Untersuchung routinemäßig erhobenen Daten besteht.

Der positiv vorhersagende Wert des präsentierten Scores ist höher als der des Triple-Testes zum antenatalen Screening für das Down-Syndrom. Gezielte Screenings dieser Form sind effizienter als biochemische Screening-Tests und können in Kombination mit einer Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes (auf Basis der Ergebnisse des Screening-Scores) zur frühen Identifizierung und effizienten Behandlung von Patienten mit Diabetes beitragen.

4.2.5 Primärstudien zur Effektivität von Screenings

4.2.5.1 Janssen et al. 2007

Diese Studie von Janssen et al.⁶⁹ (vgl. Tabelle 8.29) vergleicht die Effektivität eines vier- und eines dreistufigen Screening-Modells auf Populationsebene hinsichtlich seiner Ausbeute. Die Evaluierung basierte auf dem Anteil an Personen, die zum diagnostischen Test erschienen, dem Anteil, der mit DMT2 diagnostiziert wurde, und dem Anteil, der nicht das gesamte Screening durchlief.

Patienten von Praxen im Südwesten der Niederlande im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, bei denen keine DMT2-Diagnose vorliegt ($n = 56.978$), wurden zum Screening eingeladen. Die Prävalenz von DMT2 vor Beginn des Screening-Programms lag in den teilnehmenden Praxen in allen Altersgruppen bei drei Prozent.

Alle Patienten erhielten per Post zusammen mit einer Einladung zum Screening einen Fragebogen (Schritt 1). Der Fragebogen war eine leicht modifizierte Version des Symptom Risk Questionnaire (SRQ), der in der HOORN-Studie¹¹⁹ verwendet wurde (weniger Risikopunkte für Alter). Der Risiko-Score umfasste Punkte von 0 bis 29. Patienten mit einem Risiko-Score über dem Schwellenwert wurden zur Glukosewert-Bestimmung eingeladen. Für die Diagnose von IGT und DMT2 wurden die WHO-Kriterien¹³¹ verwendet.

Im vierstufigen Screening-Verfahren wurde ein Schwellenwert von \geq vier Punkten auf dem Risiko-Score festgelegt. Personen über diesem Schwellenwert wurden eingeladen, einen RBG-Test durchzuführen (Schritt 2). War der RBG-Wert $\geq 5,5$ mmol/l, wurde der FBG-Level gemessen (Schritt 3). Teilnehmer mit einem RBG $\geq 11,1$ mmol/l und einem FBG > 6 mmol/l wurden als Diabetiker diagnostiziert. Personen, deren RBG-Wert $< 11,1$ und FBG-Wert $> 6,0$ mmol/l war, wurden zu einem OGTT eingeladen (Schritt 4). Personen, die beim OGTT keine diabetischen Werte erreichten, wurden aufgrund ihres diabetischen FBG-Wertes mit epidemiologischem DM diagnostiziert. Teilnehmer mit einem FBG-Wert $\geq 5,2$ mmol/l und $\leq 6,0$ mmol/l absolvierten ebenfalls einen OGTT. War ihr 2hPG-Wert $\geq 11,1$ mmol/l, wurde der OGTT wiederholt. Personen mit 2hPG-Wert $\geq 7,8$ mmol/l, aber $< 11,1$ mmol/l wurden mit IGT, solche mit 2hPG-Wert $< 7,8$ mmol/l mit IFG klassifiziert, wenn ihr FBG-Wert entweder $> 5,6$ und $\leq 6,0$ mmol/l war oder $\geq 6,1$ und $< 7,0$ mmol/l.

Im dreistufigen Screening wurden Personen mit einem Risiko-Score ≥ 6 zu einem FBG-Test eingeladen (Schritt 2). War der FBG-Wert $> 6,0$ mmol/l, wurde ein OGTT durchgeführt (Schritt 3). Personen mit mindestens einem diabetischen Wert im OGTT wurden als Diabetiker klassifiziert, andernfalls wurden sie mit epidemiologischem DM diagnostiziert. Personen mit FBG $\geq 5,6$ und $\leq 6,0$ mmol/l wurden mit IFG diagnostiziert, bei ihnen wurde kein OGTT durchgeführt.

Von den 56.978 eingeladenen Patienten nahmen 17.883 an Glukosemessungen teil. 586 Personen (1 % der Eingeladenen) wurden mit DMT2 diagnostiziert, 222 (0,4 %) mit epidemiologischem DM und 1.011 (1,8 %) mit IFG oder IGT. Die Ausfallsrate für Teilnehmer, die

einen OGTT benötigen würden, war 23,4 Prozent. Die Prävalenz von DMT2 in der Altersgruppe der 50- bis 70-Jährigen nach dem Screening lag zwischen 6,1 und 7 Prozent.

Es konnte kein Unterschied in der Ausbeute beider Screening-Verfahren gezeigt werden (1,0 % vs. 1,1 % für vier- und dreistufiges Screening). Je schwerwiegender die Störung im Glukose-Stoffwechsel war, desto höher war der Risiko-Score – IFG: 8,5; IGT: 8,9 bzw. 9,2; epidemiologischer DM: 9,8 bzw. 10,0; DMT2: 10,5 bzw. 10,3 für das vier- bzw. dreistufige Screening.

Die hohe Drop-out-Rate unter Personen, die einen OGTT durchführen sollten, zeigt die Schwierigkeiten der Verwendung eines solchen Tests als Screening-Instrument auf und lässt eine höhere Prävalenz von undiagnostiziertem DMT2 in der Gruppe der Studienabbrecher vermuten. Die Autoren weisen darauf hin, dass praktische Ärzte in Dänemark nicht gewohnt sind, eine OGTT-Bestimmung im Rahmen der Routine-Untersuchungen durchzuführen, weshalb jene Patienten mit DMT2 undiagnostiziert bleiben, die rein postprandial pathologische Werte aufweisen.

Janssen et al.⁶⁹ kommen zu dem Schluss, dass die Ausbeute des generellen Screenings gering war, da viele Hochrisikopatienten nicht am Screening teilnahmen und die Ausfallsrate besonders in der Gruppe, die einen OGTT benötigte, hoch war. Es könnte auch sein, dass die Annahme, ungefähr die Hälfte aller Diabetiker sei noch unerkannt, nicht mehr zutrifft. Die Autoren vertreten die These, dass ein Case-finding sinnvoller sei als ein Screening auf Populationsebene.

4.2.5.2 Cogneau et al. 2006

Cogneau et al.²⁵ (vgl. Tabelle 8.30) untersuchen die Effektivität von DMT2-Screening in Allgemeinpraxen in Frankreich bei Hochrisikopatienten. Allgemeinmediziner luden maximal je 40 Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren zum Screening ein – Alter ≥ 40 , Übergewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$), Bluthochdruck in Behandlung, Dyslipidämie in Behandlung, positive Familienanamnese für DMT2, vormals IFG, vorübergehender DM, Schwangerschaftsdiabetes oder Geburt eines Kindes $> 4 \text{ kg}$. Sofern kein Wert aus den vorangegangenen zwölf Monaten vorlag, wurde ein FPG-Test durchgeführt, bei Werten $\geq 7 \text{ mmol/l}$ wurde die Messung wiederholt.

5.950 Personen (49 % Männer) wurden in der Studie inkludiert. Der häufigste Risikofaktor für DM war Alter ≥ 40 (92 %), gefolgt von Übergewicht (59 %; häufiger bei Frauen), Bluthochdruck (48 %; häufiger bei Männern) und Dyslipidämie (37 %; häufiger bei Männern). Positive Familienanamnese für DMT2 trat häufiger bei Frauen, IFG häufiger bei Männern auf. Die durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren lag bei Personen unter 40 bei 2,2, bei solchen über 40 bei 2,8. Bei 75 Prozent der Patienten lag eine FPG-Messung aus dem vorangegangenen Jahr vor. Diese Patienten waren zwei Jahre älter und hatten mehr Risikofaktoren; allerdings waren weniger von ihnen übergewichtig und weniger hatten eine positive Familienanamnese für DM. Von den 1.499 Patienten mit hohem Risikopotenzial für DM, bei denen in den letzten zwölf Monaten kein FPG-Test durchgeführt wurde, konnte bei 1.313 eine FPG-Messung durchgeführt werden; 75 Patienten hatten einen FPG-Wert $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$, 40 (2,7 %)

und wurden mit DMT2 diagnostiziert, mindestens 1.246 (22 %) hatten IFG (29 % der Männer und 17 % der Frauen).

Die Autoren verweisen auf einige Limitationen ihrer Studie: Die an der Studie teilnehmenden praktischen Ärzte sind nicht repräsentativ, da ihre Teilnahme freiwillig erfolgte und auf ihrem Interesse an epidemiologischen Studien und ihrer Bereitwilligkeit der Datenübergabe per Internet basierte. Es ist anzunehmen, dass solche Ärzte eher gewillt sind, medizinische Aufklärungsgespräche und DMT2-Screening-Programme bei Risikopatienten nach französischen Richtlinien durchzuführen als ihre Kollegen. Diese Tatsache könnte zu einer Unterschätzung der Rate an Personen mit undiagnostiziertem DMT2 geführt haben. Da die Anzahl von Personen mit bekanntem DMT2 nicht genannt wird, kann das Verhältnis von bekannten zu unbekanntem Diabetikern nicht berechnet werden.

Ohne das gesetzte Alterslimit von 65 Jahren wäre ein erheblich höherer Anteil an Personen mit unerkanntem DMT2 zu erwarten, wobei die Wahl des relativ jungen Studienalters bewusst getroffen wurde. Die Tatsache, dass ein beträchtlicher Anteil der Studienteilnehmer nicht dem Protokoll folgte (n = 196), könnte zu einer Verzerrung der Resultate geführt haben (Unterschätzung der DMT2- und IFG-Häufigkeit). Das Studienresultat einer Rate von undiagnostiziertem DMT2 von 0,67 %, welches auf der alleinigen Bestimmung der Nüchtern-Plasmaglukose und nicht auf OGTT-Werten basiert, könnte unterschätzt sein.

Die Autoren stellen fest, dass in Frankreich FPG-Werte bei Risikopatienten häufig gemessen werden und daher der Anteil an nicht erkanntem DMT2 gering ist (0,67 %). Sie schlagen ein gezieltes Screening bei älteren Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor vor, z. B. BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$.

4.2.5.3 Hersberger et al. 2006

Diese Studie von Hersberger et al.⁵⁹ (vgl. Tabelle 8.31) untersucht ein nationales, stufenweises Screening in Apotheken der deutschsprachigen Schweiz. Die Kampagne wurde in den Printmedien und im Fernsehen beworben, um Bewusstsein in der Bevölkerung zu schaffen. In einem ersten Schritt füllten Teilnehmer des Screenings den Fragebogen der ADA aus (sieben Fragen), bei einem Score > 10 war ein Screening indiziert. In der Apotheke wurden sechs Risikofaktoren erfragt (Alter > 45 Jahre, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, Bluthochdruck $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$, positive Familienanamnese für DM, Bewegungsmangel, Geburt eines Kindes $> 4 \text{ kg}$). Bei Vorliegen von \geq zwei Risikofaktoren wurde der kapillare Glukosewert (CBG) bestimmt (nüchtern oder zufällig). Verdacht auf Diabetes wurde definiert als Hyperglykämie (nüchterner CBG-Wert $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$ oder zufälliger CBG-Wert $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) oder als Grenzwert-Glykämie (nüchterner CBG: $5,3\text{--}6,0 \text{ mmol/l}$; zufälliger CBG: $5,3\text{--}11,0 \text{ mmol/l}$). Patienten, bei denen Verdacht auf DM bestand, wurden an ihren Hausarzt überwiesen. Unter Verwendung des Transtheoretischen Modells für Verhaltensänderung (TTM) wurden die Interventionen an die Motivation von Patienten, ihren Lebensstil in den Bereichen Bewegung und Ernährung (Fettreduktion; fünf Portionen Obst und Gemüse pro Tag) zu ändern, angepasst.

Nur Personen, die explizit angaben, nicht DM-behandelt zu werden (n = 93.258), wurden in die Analyse aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer war 60,9 Jahre; 66,9 Prozent waren Frauen. Der vollständige Score für den ADA-Fragebogen lag für 78.828

Personen (84,5 %) vor. Von diesen hatten 44.595 (56,6 %) einen Score ≥ 10 . Die häufigsten Risikofaktoren waren Alter > 45 Jahre (85,3 %), BMI ≥ 25 kg/m² (49,2 %) und Bluthochdruck (45,4 %). Insgesamt weisen 25.155 (81,5 %) Männer und 47.362 (75,9 %) Frauen zwei oder mehr Risikofaktoren auf. CBG-Tests wurden bei 91.082 (97,7 %) Personen durchgeführt, ungefähr die Hälfte der Personen (46,6 %) war nüchtern. Insgesamt konnten 6.396 (6,9 %) identifiziert werden, bei denen Verdacht auf DMT2 bestand.

Die Motivation für Lebensstilveränderungen konnte bei 68.691 (73,7 %) Personen evaluiert werden. Frauen waren motivierter als Männer, ihre Ernährung umzustellen ($p < 0,0001$), Männer etwas motivierter, sich mehr zu bewegen ($p < 0,01$). 9 Prozent der Teilnehmer wurden an ihren Hausarzt überwiesen.

Ein Vergleich der Risikoerfassung zeigt, dass der ADA-Risiko-Score von zehn Punkten weniger sensitiv (76 vs. 92 %), aber spezifischer (45 vs. 23 %) als der Schwellenwert von zwei Risikofaktoren im Apotheken-Screening ist.

Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht und Bewegungsmangel. 50,2 Prozent der Männer und 37,4 Prozent der Frauen im Alter von 31 bis 45 Jahren wiesen \geq zwei Risikofaktoren auf. 54 Prozent hatten einen erhöhten Blutdruck, 16,3 Prozent Bluthochdruck; dies trat bei Männern häufiger und in jüngeren Jahren auf als bei Frauen. Die Autoren ziehen den Schluss, dass eine Beratung der Risikopatienten hinsichtlich einer Änderung ihres Lebensstils essenzieller Teil jedes sinnvollen DM-Screenings sein soll.

4.2.5.4 Scherbaum et al. 2006

Die vorliegende Studie von Scherbaum et al.¹¹¹ (vgl. Tabelle 8.32) untersucht, ob und in welchem Umfang ein per Post versandter Risikofragebogen im Rahmen eines primären Screenings auf Populationsebene geeignet ist, bisher unerkannte Fälle von DMT2, IGT und IFG zu erkennen.

Ein Risikofragebogen wurde an 58.254 Versicherte geschickt, 21.218 (36,4 %) retournierten den Fragebogen und wurden zwei Monate später unabhängig vom errechneten Risiko-Score schriftlich aufgefordert, eine Vorsorgeuntersuchung beim Hausarzt durchführen zu lassen. Beim Hausarzt werden ein FBG-Test und, wenn indiziert, ein OGTT durchgeführt. 4.314 Dokumentationsbögen können in die Analyse einbezogen werden.

Bei insgesamt 49,1 Prozent der dokumentierten Messwerte kann eine Form der Glukosetoleranzstörung (DMT2, IGT, IFG) festgestellt werden; bei allen Formen zeigt sich ein steigender Anteil mit Zunahme des Punktwertes aus dem Risikofragebogen. Allerdings können mit diesem Screening-Verfahren lediglich 192 Personen als Diabetiker identifiziert werden (0,33 % der ursprünglich eingeladenen Versicherten; 4,5 % der Teilnehmer an der Vorsorgeuntersuchung), davon waren aufgrund der Angaben im Fragebogen bereits 73 Fälle bekannt. Das heißt, dass durch dieses Screening nur 119 neue Fälle von DMT2 diagnostiziert werden konnten. Diese Ausbeute entspricht nicht dem zu erwartenden Anteil an Diabetes-Fällen in der Bevölkerung. Die Autoren führen dies auf mehrere Umstände zurück. So nehmen sie an, dass sich vergleichsweise mehr gesundheitsbewusste Personen an der Studie beteiligt haben als Bevölkerungsgruppen mit höherer Diabetes-Prävalenz. Andere Studien zeigen,

dass Nicht-Teilnehmer DMT2 meist nicht als schwerwiegende Erkrankung wahrnehmen und dass die Antwortrate bei Menschen mit höherem Sozial- und Bildungsstatus meist höher ist als bei solchen mit einem niedrigen. Auch setzen die Fragebögen gute Deutschkenntnisse voraus.

Die Autoren fordern, dass neben allgemeinen Präventionsmaßnahmen und Öffentlichkeitsarbeit die Früherkennung von DMT2 einen zusätzlichen Schwerpunkt bei sozial schwachen Gruppen sowie bei Risikogruppen haben sollte. Es sollten dafür spezielle Motivationssysteme für die regelmäßige Teilnahme an der hausärztlichen Vorsorgeuntersuchung entwickelt werden, da eine Fragebogenaktion per Post als einzige Screening-Maßnahme zur Frühdiagnose des DMT2 auf Populationsebene nicht ausreichend ist.

4.2.5.5 Ognibene et al. 2006

In der vorliegenden Studie Ognibene et al.⁹¹ (vgl. Tabelle 8.33) werden spezielle statistische Verfahren auf ein Datenset von klinischen und Labor-Daten angewandt, um eine DM-Diagnose auf der Grundlage von OGTT-Ergebnissen vorherzusagen. 407 Personen im Alter von 16 bis 75 Jahren werden evaluiert. Neben Alter und Geschlecht werden die folgenden Parameter erhoben: positive Familienanamnese für DM oder FPG; Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang; Blutdruck, Gesamtcholesterol, HDL-Cholesterol, Triglyzeride, Harnsäure; Nierenfunktion (Kreatinine, Harn-Stickstoff); Leberenzyme und Gesamt-Alkaline-Phosphatase-(ALP-)Aktivität. Ein OGTT wird bei allen Personen mit Nüchternblutglukose < 7,8 mmol/l durchgeführt.

Die Studienteilnehmer werden in drei Gruppen eingeteilt. Mit Hilfe eines Training-Datensets werden die Basisdaten und die OGTT-Diagnose von 150 Personen ins System eingespeist, um einen Algorithmus für die Vorhersage der Diagnose zu errechnen. Das Validierungs-Datenset (n = 50) wird zur internen Validierung verwendet. Von der dritten Gruppe von Patienten (n = 207) werden nur die Basisdaten ins System eingespeist, um zu testen, ob das System OGTT-Diagnosen vorhersagen kann. Die Diagnosen anhand von MLR und aNN (spezifische statistische Modelle) werden mit denen durch OGTT bzw. FPG-Tests (7 mmol/l) verglichen. Nicht-Diabetiker in der dritten Gruppe werden nach zwei Jahren zu einem Follow-up eingeladen, bei dem ein weiterer OGTT durchgeführt wird.

Von den 407 Patienten werden 113 aufgrund der OGTT-Ergebnisse mit DMT2 diagnostiziert, 68 von ihnen hatten einen FPG-Wert ≥ 7 mmol/l, 45 < 7 mmol/l. Unter den restlichen 294 Personen hatten 94 IGT, 20 IFG. Die Faktoren, die auf eine erhöhte Prävalenz von DM hinwiesen, waren Alter ≥ 50 Jahre, BMI ≥ 35 kg/m², Bluthochdruck, Gesamt-ALP-Aktivität ≥ 260 IU (international unit)/l, ALT ≥ 40 IU/l, Serumkreatinin ≥ 106 μ mol/l, Harnsäure ≥ 268 μ mol/l, FPG ≥ 6 mmol/l und DMT2 bei einem Verwandten ersten Grades.

Die MLR zeigte eine Sensitivität von 89 Prozent und Spezifität von 97 Prozent, über aNN lagen die entsprechenden Werte bei 92 bzw. 74 Prozent. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Analysen war gut ($p < 0,0005$). Im Follow-up war die Inzidenz von DM bei falsch-positiven Personen signifikant höher als bei richtig-negativen ($p < 0,0001$). Obgleich der aNN-Wert eine niedrigere Spezifität als MLR-Werte aufweist, erlaubt er die Identifikation

einer Untergruppe von übergewichtigen Personen, die ein stark erhöhtes Risiko, DM zu entwickeln, aufweisen und deshalb genau kontrolliert werden sollten.

Die Autoren schlagen vor, bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² ein Screening auf DMT2 durchzuführen. Die Sensitivität des FPG-Werts (Schwellenwert 7 mmol/l) sinkt bei übergewichtigen Personen von ca. 70 Prozent in der Allgemeinbevölkerung auf nur 56 Prozent. Auch das Verhältnis Taillen- zu Hüftumfang war in der vorliegenden Studie nicht aussagekräftig – dieser Parameter scheint bei Personen mit niedrigerem BMI eher zu richtigen Vorhersagen zu führen. Der in der vorliegenden Studie verwendete Algorithmus ist daher nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Die Verwendung von MLR und aNN könnte jedoch den Nutzen klinischer und Labor-Parameter stark erhöhen und zur Identifizierung von Personen dienen, die keinen OGTT benötigen.

4.2.5.6 Franciosi et al. 2005

In dieser Studie von Franciosi et al.⁴³ (vgl. Tabelle 8.34) wird die Effektivität verschiedener Screening-Strategien untersucht, Personen mit unerkanntem DMT2 oder gestörter Glukosetoleranz zu erkennen. Personen zwischen 55 und 75 Jahren mit einem oder mehreren kardiovaskulären (KV) Risikofaktoren (positive Familienanamnese für verfrühte KV-Ereignisse, Bluthochdruck, Dyslipidämie, linke ventrikuläre Hypertrophie, Rauchen), aber ohne Vorgeschichte von KV-Ereignissen wurden bei einem Routinebesuch ihres Hausarztes identifiziert. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, den Diabetes-Risiko-Score-Fragebogen (DRS; 0–20 Punkte, Schwellenwert 9 bezeichnet Personen mit erhöhtem DMT2-Risiko) auszufüllen, und wurden dann an ein Diabetes-Ambulatorium verwiesen, um einen OGTT durchzuführen. Die Daten von 1.377 Patienten konnten analysiert werden.

54,9 Prozent der Patienten zeigen eine Form der Glukosetoleranzstörung. Die Prävalenz aller Komponenten des metabolischen Syndroms zeigte eine Tendenz, mit erhöhten DRS-Werten anzusteigen. Ein Grenzwert von 9 zeigte eine Sensitivität von 86 Prozent für die Feststellung von DMT2 und eine Spezifität von 41 Prozent. Bei einem FBG-Wert von $\geq 6,1$ mmol/l liegt die Sensitivität bei 92 Prozent, die Spezifität bei 68 Prozent; für einen FBG-Wert von $\geq 5,6$ mmol/l liegt die Sensitivität bzw. Spezifität bei 97 bzw. 38 Prozent. Werden FBG- und DRS-Tests kombiniert, liegt die Sensitivität bzw. Spezifität bei 99 bzw. 78 Prozent für einen FBG-Wert von $\geq 6,1$ mmol/l und bei 100 bzw. 59 Prozent für einen FBG-Wert von $\geq 5,6$ mmol/l. Basierend auf diesen Ergebnissen, untersuchen die Autoren verschiedene Screening-Strategien bei Hochrisikopatienten.

Wird der DRS-Test als erster von drei Screening-Schritten verwendet, gefolgt von einer FBG-Bestimmung bei Personen mit einem Score ≥ 9 , weiters gefolgt von einem OGTT bei Personen mit einem FBG-Wert $\geq 5,6$ mmol/l, führt dies zur Identifizierung von 83 Prozent der unerkannten DMT2-Fälle und von 57 Prozent der Fälle von IGT. In diesem Szenario müsste bei 64 Prozent der Personen eine FBG-Messung, bei 38 Prozent ein OGTT durchgeführt werden. Wird der FBG-Test bei allen Personen durchgeführt, gefolgt von einem OGTT bei Personen $\geq 5,6$ mmol/l, können 97 Prozent der Diabetiker und 78 Prozent der Personen mit IGT identifiziert werden. Allerdings benötigen bei dieser Strategie 56 Prozent der Personen einen OGTT, was die Kosten des Screenings stark erhöhen würde.

Die Daten zeigen, dass der DRS-Test, ursprünglich in einer finnischen Population validiert, ein einfaches Werkzeug darstellt und auch auf eine mediterrane Population angewendet werden kann. Die Autoren betonen, dass das DRS-Verfahren eine valide und billige Alternative zum FBG-Test darstellt und besonders als Instrument für opportunistisches Screening herangezogen werden kann. Es bleibt zu zeigen, ob der DRS-Fragebogen bei Populationen mit niedrigerem Risikoprofil ähnlich effektiv ist.

4.2.5.7 George et al. 2005

Das Ziel dieser Studie von George et al.⁴⁴ (vgl. Tabelle 8.35) war es, unter den Patienten einer innerstädtischen Notfallaufnahme den Anteil der über 40-Jährigen mit DMT2 zu identifizieren und davon den Anteil mit vormals nicht diagnostiziertem DMT2. Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob die Identifizierung von nicht diagnostiziertem DMT2 in diesem Setting Sinn macht.

Es werden 500 Patienten rekrutiert, diese füllen einen Fragebogen zu Risikofaktoren aus. Gewicht, Größe und BMI werden aufgenommen. Bei Nicht-Diabetikern wird der gelegentliche Blutglukosewert (rCBG) festgestellt. Patienten mit Werten $> 7,0$ mmol/l werden gebeten, nach frühestens einer Woche zwei Nüchternblutglukosewertbestimmungen durchführen zu lassen. Bei Patienten mit osmotischen Symptomen ist ein FBG-Wert $\geq 7,0$ mmol/l ausreichend für die Diagnose von DMT2. Wird DMT2 diagnostiziert, werden die Patienten zu einem Informationsgespräch eingeladen, in dem die Untersuchungsergebnisse und deren Implikationen diskutiert werden. Danach werden sie mit einem Standardbrief an ihren Hausarzt verwiesen.

Die Prävalenz von DMT2 in der untersuchten Population lag bei 17,2 Prozent, 2,6 Prozent ($n = 13$) davon waren Neudiagnosen. IFG konnte bei 1,6 Prozent der Personen festgestellt werden ($n = 8$). Von diesen 13 Personen mit DMT2 wiesen elf einen oder mehrere Risikofaktoren auf: BMI > 25 kg/m², afrikanische Abstammung oder Minorität; positive Familienanamnese für DM ersten Grades. Mit der Methodik der vorliegenden Studie liegt bei Verwendung eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren eine Sensitivität von 85 Prozent und eine Spezifität von 26 Prozent für die Diagnose von DMT2 bei noch nicht diagnostizierten Patienten vor. Die Autoren stellen fest, dass mit der vorliegenden Screening-Methode jährlich 539 neue DMT2-Fälle identifiziert werden könnten.

4.2.5.8 Colagiuri et al. 2004

Colagiuri et al.²⁶ (vgl. Tabelle 8.36) untersuchen anhand der Daten der AusDiab-Studie³⁵ („The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study“) zur Prävalenz von Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren bei 10.508 Personen im Alter von ≥ 25 Jahren, inwieweit das australische Screening-Protokoll geeignet ist, Personen mit nicht diagnostiziertem DMT2 zu identifizieren. In der AusDiab-Studie wurde eine für die Bevölkerung repräsentative Stichprobe zu Risikofaktoren durchgeführt (Alter, Ethnizität, positive Familienanamnese für DM, Rauchen, frühere Diagnose von Bluthochdruck und Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schwangerschaftsdiabetes), außerdem wurden Messungen von Blutdruck, Größe, Gewicht, BMI, Blutfetten und HbA1c vorgenommen. An allen Personen, mit Ausnahme derer, die Insulin oder orale Hypoglykämika einnahmen, wurde ein OGTT gemacht.

Das australische Screening-Protokoll sieht vor, nach Überprüfung des Vorliegens von Risikofaktoren einen FPG-Test durchzuführen. Liegen die Werte dieses Tests zwischen 5,5 und 6,9 mmol/l, soll ein OGTT gemacht werden.

Der Risikofaktor Alter ≥ 55 Jahre identifiziert 71,5 Prozent der Personen mit erhöhtem Risiko für DMT2; weitere 24,2 Prozent konnten identifiziert werden, weil sie zwischen 45 und 54 Jahre alt waren und einen der drei folgenden zusätzlichen Risikofaktoren aufwiesen: BMI ≥ 30 kg/m², Bluthochdruck bzw. positive Familienanamnese für DM. Gemeinsam konnten diese beiden Risikofaktoren 86,9 Prozent der Personen mit neu diagnostiziertem DMT2 identifizieren. Durch die Verwendung der Risikofaktoren „früheres kardiovaskuläres Ereignis“ und „Schwangerschaftsdiabetes“ konnten lediglich sieben weitere Personen mit DMT2 identifiziert werden. Die Sensitivität der Risikofaktoren-Bestimmung liegt bei 87,4 Prozent, die Spezifität bei 58,4 Prozent.

Die Sensitivität und Spezifität des gesamten australischen Screening-Protokolls liegt bei 79,9 Prozent, der positive Vorhersagewert (PPV) bei 13,7 Prozent, um DMT2 zu diagnostizieren, für IGT und IFG beträgt die Sensitivität 51,9 Prozent, die Spezifität 86,7 Prozent und der PPV 45,5 Prozent. Das heißt, dass unter Verwendung dieses Screening-Protokolls bei 43,4 Prozent der australischen Bevölkerung ein FPG-Test und bei 20,7 Prozent ein OGTT durchgeführt werden müsste.

Modifikationen des Protokolls, wie z. B. eine Erhöhung des Grenzwertes für FPG-Ergebnisse auf 6,1 mmol/l, reduzieren die Sensitivität, erhöhen die Spezifität und reduzieren den Prozentsatz der Bevölkerung, an dem ein OGTT durchgeführt werden sollte, auf 7 Prozent. Die Verwendung von HbA1c-Bestimmungen, um die Notwendigkeit eines OGTT festzustellen, kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie die Verwendung des FPG-Tests, wobei ein OGTT bei 12 bis 27 Prozent indiziert ist. Der optimale Grenzwert für HbA1c liegt bei 5,3 Prozent. Allerdings führen derartige Modifikationen des Protokolls dazu, dass weniger Personen mit IGT und IFG identifiziert werden können, was im Hinblick auf mögliche Präventionsmaßnahmen, die die Entwicklung von DMT2 verhindern oder verlangsamen könnten, negativ zu bewerten sei.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das australische Screening-Protokoll gut dazu geeignet ist, Personen mit DMT2 zu identifizieren: Insgesamt können acht von zehn Personen mit DMT2, fünf von zehn mit IGT und sieben von zehn mit IFG identifiziert werden. Es müssen 32 Personen gescreent werden, um einen neuen Fall von DMT2 zu identifizieren, vier von zehn gescreenten Personen benötigen eine FPG-Bestimmung und eine von fünf einen OGTT²⁴.

Eine Limitation der Studie ist, dass der in der Aus-Diab study verwendete Fragebogen nicht alle vom Australischen Screening-Protokoll empfohlenen Risikofaktoren beinhaltet.

4.2.5.9 Christensen et al. 2004

Christensen et al.²⁴ (vgl. Tabelle 8.37) stellen ein stufenweises Screening-Programm vor, um die Frage zu beantworten, welcher Anteil der prävalenten Fälle mit nicht diagnostiziertem DMT2 durch Screening identifiziert werden kann. Jeder Screening-Schritt unterteilt die

Studienteilnehmer in Gruppen mit hohem bzw. niedrigem Risiko. Ziel des Screening-Algorithmus war, die Anzahl an diagnostischen Tests zu minimieren; das des diagnostischen Algorithmus war, so viele Personen wie möglich in der Gruppe mit hohem Risiko zu identifizieren, die nicht-diagnostiziert waren, und gleichzeitig die Anzahl von OGTT zu minimieren. Der Risiko-Score basiert auf dem Dänischen Risiko-Score, der in der INTER99-Studie entwickelt wurde, und liegt zwischen 0 und 14 Punkten. Patienten aus 88 Allgemeinpraxen (n = 60.926) wird per Post ein Fragebogen geschickt (Geschlecht, Alter, frühere, revidierte DMT2-Diagnose, DMT2 in der Familie, Bluthochdruck, BMI, Bewegung); sie werden aufgefordert, bei einem Score von ≥ 5 zum Screening (HbA1c und RBG) in die Praxis zu kommen. Bei Werten von RBG $\geq 5,5$ mmol/l oder HbA1c $\geq 6,1$ Prozent wird ein FBG durchgeführt. Bei Ergebnissen $5,6 \leq \text{FBG} < 6,1$ mmol/l wird ein OGTT durchgeführt.

Insgesamt 11.263 (18,5 %) Patienten haben einen Risiko-Score von ≥ 5 und kommen zum Screening-Test. Der zweite Schritt des Screenings identifiziert 3.367 Personen (30,1 %), bei denen diagnostische Tests notwendig sind. Bei 27,2 Prozent (n = 867) wird ein OGTT durchgeführt. Das Screening-Programm reduzierte also die Anzahl der nötigen FBG-Tests um 70 Prozent und die der OGTT um 92 Prozent im Vergleich zu einem Screening auf alleiniger Basis eines Fragebogens. Von den 496 Personen, die einen diabetischen Blutglukosewert hatten (epidemiologischer DMT2), werden 361 Personen (0,6 % von denen, die ursprünglich eingeladen worden waren) mit klinischem DMT2 identifiziert. Verglichen mit einer Schätzung der Prävalenz von unidentifiziertem epidemiologischem DMT2 in der dänischen Bevölkerung (4,2 %), korrespondieren diese 496 Personen (0,8 %) mit einer Erkennungsrate (detection rate) von 19 Prozent.

Die Autoren führen diese niedrige Erkennungsrate auf die hohe Ausfallsrate vor allem vor dem ersten Screening-Test zurück. Sie kommen zu dem Schluss, dass die verwendeten Screening-Algorithmen verlässlich sind, dass aber ein bevölkerungsweites Screening mit per Post verschickten Fragebögen aufgrund der geringen Beteiligungsrate von Personen mit hohem Risikoprofil ineffektiv ist.

Eine Limitation der Studie besteht darin, dass der in der AusDiab-Studie verwendete Fragebogen nicht alle vom australischen Screening-Protokoll empfohlenen Risikofaktoren inkludiert.

4.2.5.10 Greaves et al. 2004

Greaves et al.⁴⁹ (vgl. Tabelle 8.38) untersuchen die Umsetzbarkeit einer computergestützten Suche von routinemäßig aufgenommenen Daten (Alter, BMI) für ein zielgruppenspezifisches DMT2-Screening-Programm sowie Screening nach Personen mit gestörten Nüchternblutglukosewerten. 1.287 Personen mit ausschließlich kaukasischer Herkunft wurden untersucht. Die Prävalenz von diagnostiziertem DMT2 in 16 Arztpraxen im UK war 2,36 Prozent (n = 149.379). Patienten wurden hinsichtlich ihres Alters (> 70 Jahre, > 65 , > 60 , > 50) und ihres BMI (≥ 33 kg/m², ≥ 31 , ≥ 29 , ≥ 27) in vier Gruppen eingeteilt. Mit Hilfe einer computergestützten Suche wurden Listen von Patienten kreiert, die den Einschlusskriterien entsprechen. Aufgrund der sich überschneidenden Einschlusskriterien konnte ein Patient für mehr als eine Gruppe ausgewählt werden. Aus dieser Gruppe wurden zufällig ausgewählte Patienten schriftlich zum Screening eingeladen und telephonisch an ihren Termin erinnert. Größe

und Gewicht wurden gemessen und Nüchternblutglukosewerte festgestellt. Patienten mit erhöhtem FPG-Wert ($\geq 6,1$ mmol/l) wurden zu einer Wiederholung des Tests eingeladen. Patienten mit zwei FPG-Werten $\geq 7,0$ mmol/l werden mit DMT2 diagnostiziert; liegen beide FPG-Werte zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l bzw. ein Wert $\geq 7,0$ mmol/l und einer zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l, werden sie mit IFG diagnostiziert.

Von den eingeladenen Personen reagieren 60,6 Prozent. Bei 4,3 Prozent der Studienteilnehmer ($n = 55$) wird DMT2, bei 7,2 Prozent ($n = 93$) wird IFG festgestellt. Die NNS (number needed to screen) zur Identifizierung von entweder DMT2 oder gestörter Glukosetoleranz liegt in den verschiedenen Gruppen zwischen 15 und 28. Das Screening von Personen > 50 mit einem BMI > 27 führt zur Identifikation einer substanziellen Anzahl von Personen mit DMT2 bzw. IFG; eine weitere Stratifizierung nach Alter und BMI führte nicht zu einer substanziellen Erhöhung der Erkennungsrate.

Die Autoren stellen fest, dass alternative Screening-Programme, die Risiko-Fragebögen und die Berechnung von Risiko-Scores weitaus arbeitsaufwendiger seien. Andererseits könnte damit eine genauere Identifikation von DM-Fällen erfolgen und Risikopatienten effektiver erkannt werden. Als Limitation ihrer Studie führen Greaves et al.⁴⁹ an, dass die tatsächliche Prävalenz von DMT2 vermutlich unterschätzt wurde und dass 30 bis 50 Prozent der Personen, die mit IFG diagnostiziert wurden, bei Verwendung eines OGTT in die Gruppe der DMT2-Fälle eingestuft werden hätten müssen. Auch nehmen sie an, dass sich die Erkennungsraten mit Ethnizität, Lebensstil und sozioökonomischen Faktoren verändern.

4.2.5.11 Smith et al. 2003

Smith et al.¹¹⁸ (vgl. Tabelle 8.39) evaluieren, wie durch ein stufenweises opportunistisches Screening-Programm in Allgemeinpraxen in Irland die Prävalenz von DMT2, IGT und IFG festgestellt werden kann und welchen Effekt die Kriterien von WHO und ADA auf die Prävalenz haben.

Basierend auf dem Studiendesign der australischen Diabetes-Screening-Studie¹³⁰, werden 87 Allgemeinärzte eingeladen, je 100 Patienten über 40 Jahre zu screenen. 41 Ärzte nehmen mit 3.821 Patienten teil. Der erste Schritt des Screenings ist ein Fragebogen mit Fragen zu früherer DMT2-Diagnose oder Behandlung von DMT2, zu sechs klassischen DM-Symptomen (Durstgefühl, Harndrang, plötzliche Verschlechterung der Sehschärfe, häufige genitale Candidiasis und taubes Gefühl/Nadelstechen/Brennen in den Füßen) und zu Risikofaktoren für DMT2 (> 50 Jahre, Übergewicht, positive Familienanamnese für DMT2, Bluthochdruck, Angina pectoris, Kreislaufprobleme und Schwangerschaftsdiabetes). Patienten ohne frühere Diagnose von DMT2 mit zwei oder mehreren Symptomen und/oder Risikofaktoren werden zu einem RVPG- („random venous plasma glucose“-)Test eingeladen. Liegt der RVPG-Wert zwischen 5,5 und 11,1 mmol/l, wird ein OGTT angeboten. Die Ergebnisse des OGTT werden gemäß ADA- und WHO-Kriterien interpretiert.

Von den 353 Patienten (9,2 %) in der Studienpopulation mit DMT2 gaben 270 (7,1 %) bereits auf dem Fragebogen an, dass sie DMT2 hatten. 83 Fälle (2,2 %) wurden neu diagnostiziert. Die Prävalenz für IFG war 1,7 Prozent, für IGT 2,7 Prozent. Wäre der OGTT nicht durchge-

führt worden, wären zwölf DMT2-Diagnosen nicht gestellt worden, und 81 Prozent der Patienten mit IGT wären nicht identifiziert worden.

Die Ergebnisse unterstützen somit die Anwendung der WHO-Kriterien zur Diagnose, da mit Hilfe des OGTT eine größere Anzahl an Personen mit DMT2 und IGT identifiziert werden konnte. Das Vorhandensein typischer DM-Symptome sowie eine positive Familienanamnese für DMT2, Angina pectoris, Kreislaufproblem und Schwangerschaftsdiabetes waren nicht dazu geeignet, eine IGT vorherzusagen. Smith et al.¹¹⁸ folgern, dass einem stufenweisen Screening-Programm von den Patienten große Akzeptanz entgegengebracht wird und die Durchführung eines opportunistischen Screenings bei Hochrisikopatienten mittleren und höheren Alters im Rahmen eines Arztbesuchs sinnvoll sein kann. Der Einsatz des OGTT erhöht gegenüber der alleinigen Bestimmung der Nüchternblutglukosewerte die Erkennungsrate von Patienten mit pathologischem Glukosestoffwechsel, insbesondere jener mit gestörter Glukosetoleranz und erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil.

4.2.5.12 Aoun und Johnson, 2002

Die Studie von Aoun und Johnson⁸ (vgl. Tabelle 8.40) wurde im ländlichen Raum im Südwesten von Westaustralien durchgeführt. 525 Männer, von den 446 zwischen 40 und 65 Jahre alt waren, nahmen an einem Informationsgespräch teil und füllten danach einen Fragebogen zur Erhebung ihres Diabetesrisikos aus. Neben Symptomen wurde die positive Familienanamnese, Ethnizität, Herzkrankheiten und grenzwertig hohe Blutzuckerwerte bei früheren Tests erfragt. Blutdruck, Größe, Gewicht und Taillenumfang wurden von Screening-Personal gemessen und in den Fragebogen eingetragen.

Von allen Teilnehmern waren 64 Prozent (n = 287) gefährdet, Diabetes zu entwickeln (in der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen 48 %, in der Gruppe der 50- bis 65-Jährigen 85 %). Hinsichtlich der modifizierbaren Risikofaktoren waren 62 Prozent übergewichtig, und 33 Prozent hatten hohen Blutdruck. Alle Männer mit ein oder mehreren Risikofaktoren wurden zu ihrem Hausarzt überwiesen, 91 Prozent stimmten einem Follow-up zu. 76 Prozent dieser Männer folgten der Aufforderung und ließen einen Blutzuckertest durchführen; von diesen hatten 2 Prozent undiagnostizierten Diabetes, 6 Prozent IGT. 49 Prozent der Männer erhielten Ratschläge hinsichtlich Gewichtsreduktion und mehr Bewegung.

4.2.5.13 Buysschaert et al. 2001

Die vorliegende Studie von Buysschaert et al.¹⁷ (vgl. Tabelle 8.41) diente dazu, ein nationales Screening-Programm in Belgien zu implementieren, um die Prävalenz von unerkanntem DMT2 und IGT in der Bevölkerung festzustellen.

1.466 Allgemeinmediziner führten an ihren Patienten ein Screening mit Hilfe einer Sechspunkte-Checkliste für Risikofaktoren durch (Alter > 60 Jahre, positive Familienanamnese für DMT2, Übergewicht, unerklärte Müdigkeit, wiederholte Infektionen, andere Symptome, die für chronische Diabeteskomplikationen sprechen). Personen, die einen oder mehrere dieser Risikofaktoren aufweisen, werden auf RBG (Gelegenheitsblutzucker – random blood glucose) getestet. Die Interpretation der RBG-Werte folgt den WHO-Kriterien. Bei einem RBG-Wert zwischen 100 und 200 mg/dl bzw. > 200 mg/dl wurde ein FPG-Test durchgeführt.

Liegt der FPG-Wert zwischen 100 und 140 mg/dl, wird ein OGTT durchgeführt. Die Daten werden außerdem retrospektiv aufgrund der ADA-Kriterien analysiert.

Korrekt ausgefüllte Datenblätter für 9.340 Personen werden analysiert. 50 Prozent der gescreenten Personen sind über 60 Jahre alt, 25 Prozent sind übergewichtig. Laut den RBG-Werten besteht bei 56 Prozent (n = 5.195) der Personen Verdacht auf eine IGT. Mit Hilfe des FPG-Tests werden 10 Prozent (n = 982) als Diabetiker identifiziert. Ein OGTT wird bei 1.434 Patienten (16 % der Studienpopulation) durchgeführt. Insgesamt wird bei 3 Prozent der Population (n = 226) IGT und bei 11 Prozent (n = 1.067) Diabetes diagnostiziert. Unter Verwendung der ADA-Kriterien liegt die Gesamtprävalenz von Diabetes (aufgrund von FPG-Bestimmung und OGTT) bei 14 Prozent (n = 1.310).

Übergewicht und Adipositas hatte als Risikofaktor das größte Gewicht für die Diagnose von DMT2 ($p < 0,001$). Die Autoren schlagen ein zielgruppenspezifisches Screening bei Risikopersonen als sinnvolle Präventionsmaßnahme vor.

4.2.5.14 Lawrence et al. 2001

Lawrence et al.⁷⁶ (vgl. Tabelle 8.42) hinterfragen in ihrer Querschnitts-Untersuchung aus Großbritannien die Empfehlung der ADA für ein flächendeckendes Screening für Diabetes Typ 2 im allgemeinmedizinischen Setting bei allen Patienten im Alter von über 45 Jahren.

Von 2.481 kaukasischen Patienten im Alter von über 45 Jahren ohne Diabetesanamnese und relativ geringem diabetischem Risikoprofil nahmen 876 am Screening-Programm im Rahmen der Studie teil. Patienten wurden hinsichtlich einer allfälligen Bluthochdruckerkrankung oder blutdrucksenkenden Therapie, einer Nikotinanamnese sowie des Auftretens von Diabetes in der Familienanamnese befragt. Des Weiteren wurde der BMI errechnet, Blutdruck gemessen und die Blutzucker-Konzentration gemessen. Patienten, deren Nüchternblutzucker-Wert zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l lag, wurden wiedereinberufen zur Durchführung eines oralen Glukose-Toleranz-Testes (mit einer 75-g-Glukose-Lösung) nach rezenten nationalen Richtlinien, die den ADA- und WHO-Kriterien entsprechen. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten, der zu einem zweiten Studientag eingeladen wurde, das Lipidprofil und das Zehnjahresrisiko für eine koronare Herzerkrankung ermittelt. Die Bestimmung des Zehnjahresrisikos für eine koronare Herzerkrankung erfolgte anhand der „Joint British recommendations“.

Von den 876 gescreenten Patienten wurden 60 Patienten auf Basis einer Nüchternblutzucker-Messung von $> 6,1$ mmol/l zu einer diagnostische Testung einberufen, wobei 45 Patienten der Zweieinladung nachkamen. Ein einziger Patient mit positivem Testresultat hatte ein Alter > 45 Jahre als alleinigen Risikofaktor. 495 Patienten wiesen einen der drei Risikofaktoren (Bluthochdruck, positive Familienanamnese für Diabetes oder $\text{BMI} > 27$ kg/m^2) auf. 1.027 Patienten im Alter von > 45 Jahren des gesamten Studienkollektivs wiesen einen oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren auf.

Die Prävalenz eines neu diagnostizierten Diabetes innerhalb der gescreenten Gesamt-Studienpopulation betrug 1,7 Prozent (95-%-KI: 0,7–2,3 %). Die Prävalenz eines Diabetes bei Patienten mit einem Alter von > 45 Jahren und einem oder zwei weiteren Risikofaktoren

(Bluthochdruck, Adipositas oder Auftreten von Diabetes in der Familienanamnese) lag bei 2,8 Prozent (95%-KI: 1,6–4,7 %). Die Prävalenz eines Diabetes bei Patienten im Alter von > 45 Jahren als alleinigem Risikofaktor betrug 0,2 Prozent (95%-KI: 0–1,4 %). Um alle Patienten im Alter von > 45 Jahren screenen zu können, würden vier Stunden pro Woche für den Zeitraum von einem Jahr benötigt, wobei nur die Hälfte dieses zeitlichen Aufwandes erforderlich wäre, um jene Patienten zu screenen, die andere Risikofaktoren als ein Alter > 45 Jahre aufweisen. Mehr als 80 Prozent der neu mit Diabetes diagnostizierten Patienten haben ein Zehnjahresrisiko von > 15 Prozent, eine koronare Herzerkrankung zu erleiden, 73 Prozent leiden an Bluthochdruck, und 73 Prozent haben Cholesterin-Werte von > 5 mmol/l.

Eine Limitierung der Studie besteht darin, dass nur 35 Prozent der befragten Personen einem Screening zustimmen.

Die Autoren diskutieren, dass laut DECODE Study ein Grenzwert von 6,9 mmol/l als positives Testresultat eine 82-prozentige Sensitivität und ein Grenzwert von 5,5 mmol/l eine Sensitivität von 93 Prozent aufweisen, wobei die Sensitivität mit zunehmendem Alter abnimmt. Unter Verwendung eines Grenzwerts von 6,1 mmol/l kann in der präsentierten Studie ein Drittel der neu diagnostizierten zuckerkranken Personen unerkannt bleiben. Eine Reduktion des Grenzwertes auf 5,5 mmol/l würde sechs zusätzliche Personen mit Diabetes und 28 zusätzliche Patienten mit gestörter Glukose-Toleranz identifizieren und eine weitere Stunde pro Woche für den Zeitraum von einem Jahr in Anspruch nehmen. Umgekehrt wäre eine Senkung des Grenzwertes nicht nötig, wenn der Erkennung von Risikofaktoren mehr Rechnung getragen würde.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der allgemeinmedizinischen Praxis ein universales Screening für Diabetes mittels Messung des Nüchternblutzucker-Spiegels zwar machbar ist, allerdings wenig Sinn macht bei jenen Patienten, deren einziger Risikofaktor für Diabetes ein Alter von > 45 Jahren ist. In einer Bevölkerungsgruppe mit niedrigem Risikoprofil sind gezielte Screening-Maßnahmen bei jenen Patienten am sinnvollsten eingesetzt, die mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung von Diabetes aufweisen.

4.2.5.15 Lidfeldt et al. 2001

Die Studie Lidfeldt et al.⁸⁰ (vgl. Tabelle 8.43) evaluiert ein zweistufiges Screening-Verfahren in Schweden. Frauen zwischen 50 und 59 Jahren erhalten einen Fragebogen (Krankengeschichte, Medikation, positive Familienanamnese für DMT2) mit einer Einladung zu einer klinischen Untersuchung, bei der Größe und Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck, Blutfette und IPG gemessen werden. Frauen mit einem oder mehreren Risikofaktoren wird die Durchführung eines OGTT und eine klinische Untersuchung angeboten. Um zwischen normaler und gestörter Nüchternglukose zu unterscheiden, werden in der vorliegenden Studie folgende Kriterien verwendet:

Tabelle 4.15: Kriterien zur Bestimmung eines pathologischen Nüchternglukosestoffwechsels

Diagnose	Nüchternglukosewert mmol/l	Glukosewert 2 h nach Glukosegabe (2h post-challenge) mmol/l
NFG/NGT	< 5,6	< 6,7
IFG/NGT	5,6–6,0	< 6,7
NFG/IGT	< 5,6	6,7–9,9
IFG/IGT	5,6–6,0	6,7–9,9
DMT2	≥ 6,1	≥ 10,0

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchternglukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, NFG = normal fasting glucose, dt.: normale Nüchternglukose. NGT = normal 2h glucose, dt.: normaler Glukosewert 2 h nach Gabe.

Quelle: Lidfeldt et al. 2001⁸⁰; GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Von 10.766 Frauen nahmen 6.917 (64,2 %) die Einladung zum Screening an. 3.593 Frauen (51,9 %) haben einen oder mehrere Risikofaktoren (Risikogruppe), von diesen wird bei 2.923 ein OGTT durchgeführt. Aus der Gruppe von 3.324 Frauen (48,1 %) ohne Risikofaktoren werden 300 zufällig ausgewählt, als Kontrollgruppe zu fungieren; 221 nehmen teil.

Die zwei häufigsten Risikofaktoren waren Serumtriglyzerid-Werte $\geq 2,3$ mmol/l (bei 18,4 % der Screening-Population) und Bluthochdruck ≥ 160 und/oder 95 mm Hg (bei 18,1 %).

Entsprechend den Ergebnissen des OGTT bei Frauen in der Risikogruppe haben 1.940 (66,4 %) NFG/NGT, 134 (4,6 %) IFG/NGT, 517 (17,7 %) NFG/IGT, 109 (3,7 %) IFG/IGT und 223 (7,6 %) DMT2.

Frauen mit normalen Glukosewerten hatten im Vergleich zu Frauen mit IFG einen niedrigeren BMI ($p < 0,01$) und höhere Blutfettwerte. Frauen mit IFG/IGT hatten einen höheren BMI ($p < 0,05$), niedrigeren systolischen Blutdruck (SBP; $p < 0,05$), und weniger Frauen nahmen blutdrucksenkende Mittel ein als Frauen mit DMT2. Frauen mit DMT2 hatten höhere WHR-Werte ($p < 0,001$), SBP ($p < 0,05$), kapillare Blutglukosewerte ($p < 0,001$) und S-Triglyzeridwerte ($p < 0,01$) im Vergleich zu Frauen mit IFG. Hinsichtlich der Parameter diastolischer Blutdruck (DBP), S-Cholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin sowie Medikation für Hyperlipidämie konnten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen mit gestörter Glukosetoleranz gezeigt werden.

Außer für die Risikofaktoren DBP, S-Triglyzerid und positive Familienanamnese für DMT2 sind alle Parameter zwischen der Gruppe mit normalen Glukosewerten und DMT2 signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$).

In der Kontrollgruppe haben 29 Personen (13,1 %) eine Form der gestörten Glukosetoleranz, vier (1,8 %) werden mit DMT2 diagnostiziert. Der Anteil an Frauen mit gestörter Glukosetoleranz oder DMT2 in der Kontrollgruppe war signifikant geringer als in der Risikogruppe. Die Sensitivität des Screening-Modells lag bei 70,1 Prozent, um einen gestörten Glukose-Stoffwechsel vorherzusagen, die Spezifität bei 55,1 Prozent, PPV 33,6 Prozent und NPV 85,1 Prozent. Wird die Kategorie IFG/NGT zur Gruppe mit Normalwerten gerechnet, erhöht

sich die Sensitivität auf 79,7 Prozent, die Spezifität auf 55,5 Prozent und der NPV auf 92,3 Prozent, der PPV ist 29,0 Prozent.

Die relative Anzahl von Frauen mit NFG/IGT, IFG/IGT und DMT2 steigt in der Gesamt-Studienpopulation mit der Anzahl an Risikofaktoren. Hohe Blutglukosewerte, WHR und BMI waren die drei wichtigsten Faktoren für ein erhöhtes Risiko für einen gestörten Glukose-Stoffwechsel (NFG/IGT, IFG/IGT, DMT2). Eine positive Familienanamnese für DMT2 oder Behandlung von Hyperlipidämie waren nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden.

Lidtfeld et al.⁸⁰ stellen fest, dass die Prävalenz von IFG/NGT bei Frauen mit oder ohne Risikofaktoren keinen Unterschied zeigt (4,6 % vs. 7,2 %). Auch waren die verwendeten Risikofaktoren nicht mit einer Diagnose von IFG assoziiert. Die Autoren verweisen auf Ergebnisse von Longitudinalstudien, die ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass IGT eine bessere Vorhersage für DMT2 liefert als IFG. Der Nutzen, Personen mit IFG/NGT zu identifizieren, sei also fraglich, jedoch werden prospektive Studien gefordert, um diese Frage zu beantworten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der OGTT weiterhin für die Identifikation von Risikopersonen herangezogen werden sollte. Sie stellen fest, dass ein Screening für Glukose-Intoleranz auf Risikopersonen fokussiert werden sollte.

4.2.5.16 Hofer et al. 2000

In ihrem Artikel (vgl. Tabelle 8.44) beschreiben die Autoren Möglichkeiten zur Verbesserung der Effizienz von Screening-Maßnahmen sowie ein verbessertes Diabetes-Behandlungsprogramm an einer Subgruppe der Teilnehmer der „NHANES III“-Studie (Third National Health and Nutrition Examination Survey) aus den frühen 1990er Jahren⁶³. Anstoß für die Untersuchung waren Diskussionen hinsichtlich der diagnostischen Empfehlungen der Expertengruppe der ADA, die ein Diabetes-Screening für alle asymptomatischen Personen ohne Diabetes-Diagnose alle drei Jahre ab dem 45. Lebensjahr und im Falle des Vorliegens von mehreren Risikofaktoren für Diabetes bereits vor dem 45. Lebensjahr empfiehlt.

Vier unterschiedliche Screening- und Behandlungsschemata wurden hinsichtlich ihrer Auswirkung auf Verbesserung von mikrovaskulären Komplikationen nach Blutzuckerkontrolle verglichen. Die unterschiedlichen Verfahren beinhalteten 1. ein universelles Screening, 2. eine verbesserte Blutzuckerkontrolle bei bekanntem Diabetes, 3. weder noch oder 4. beides. Statistische Berechnungen wurden mit Hilfe eines Markov-Modells durchgeführt. Diese vier Strategien unterschieden sich in der Zeitspanne zwischen Beginn der Erkrankung und Diagnosestellung derselben sowie der durchschnittlichen Behandlungseffizienz. Die Behandlungseffizienz wurde definiert durch das Ausmaß der HbA1c-Wert-Senkung ab dem Zeitpunkt der Diagnose.

Als Outcome-Parameter wurde das Risiko definiert, eine Erblindung oder ein terminales Nierenversagen zu erleiden. Da beide Komplikationen ein ähnliches Muster im Krankheitsverlauf aufwiesen und das terminale Nierenversagen seltener als Erblindung auftrat, wurden in der Arbeit nur Daten bzgl. Risiko für Erblindung präsentiert.

Untersucht wurde eine Personen-Subgruppe der NHANES-III-Population mit Diabetes-Erkrankung und Zeitpunkt der Diagnosestellung vor weniger als fünf Jahren, wobei nahezu die Hälfte der Personen nicht von ihrer Diabetes-Erkrankung wussten. Eine positive Diabe-

tes-Diagnose wurde auf Basis von Patientenaussagen oder anhand laufender blutzucker-senkender Medikation gestellt. Als unerkannter Diabetes wurde ein nicht vorbekannter Nüchternblutzuckerwert von 7 mmol/l (126 mg/dl) oder höher definiert.

Der Gewinn, der durch universelles Screening in Kombination mit verbesserter Behandlung insgesamt erzielt wurde, lag bei einer Reduktion um etwa 30.000 Erblindungen während der gesamten Lebensspanne der untersuchten Kohorte, wobei alleiniges Screening 7 Prozent des Gewinnes und verbesserte Behandlung 65 Prozent des Erfolges ausmachte. Gezieltes Screening von Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren für einen Diabetes würde die Anzahl der notwendigen Nüchternblutzucker-Messungen um 82 Prozent reduzieren und 50 Prozent des Gesamtgewinnes einer universellen Goldstandard-Screening-Strategie ausmachen. Diese Daten gelten für die Bevölkerung der USA, in der 18 Prozent drei oder mehr Risikofaktoren für Diabetes aufweisen.

In ihrer Diskussion verweisen die Autoren darauf, dass jene Subgruppe von Patienten am meisten von einer verbesserten Diagnostik und Behandlung eines Diabetes profitiert, die an einer Erkrankung mit frühem Beginn oder hohem Schweregrad leidet (gemessen an der Höhe des HbA1c-Spiegels). Eine Optimierung der therapeutischen Maßnahmen bringt weitaus größere Erfolge mit sich als die Verwendung eines perfekten Screening-Programmes. Nach Auffassung der Autoren kann eine Screening-Maßnahme für Diabetes nur dann erfolgreich sein, wenn Blutzuckerkontrollen dahingehend optimiert werden, dass HbA1c-Werte konsequent unter neun Prozent gehalten werden.

Eine Limitierung jeder Untersuchung bzgl. Effektivität von Screening-Programmen besteht darin, dass Personen, die an einem Screening teilnehmen, gesundheitsbewusster und motivierter sind als die Durchschnittsbevölkerung und daher Ergebnisse verzerrt sein können.

Außerdem fehlt in der präsentierten Studie ein Vergleich der Kosteneffizienz der unterschiedlichen Strategien; solche Kosten sind des Weiteren stark vom jeweiligen Gesundheitssystem abhängig.

Die Autoren folgern, dass die diabetesbezogene Morbidität effektiv reduziert werden kann durch Verbesserung des therapeutischen Monitorings, wie z. B. häufigere Blutzuckerkontrollen bei bekannten Diabetikern, hauptsächlich bei jenen mit hohen HbA1c-Werten und frühem Krankheitsbeginn. Gezieltes Screening von Patienten mit hohem Risikoprofil kann signifikant die Anzahl jener Personen reduzieren, bei denen ein Nüchtern-Blutzuckertest durchgeführt werden sollte.

4.2.5.17 Breidert et al. 1998

Breidert et al.¹⁶ (vgl. Tabelle 8.45) stellen fest, dass bei Vorliegen klassischer Symptome und einem Gelegenheitsblutzuckerwert von über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Diabetes vorliegt. Bei einem Gelegenheitsblutzuckerwert von über 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ohne Symptome sollte zur Diagnosebestätigung eine Nüchtern-glukose-Bestimmung durchgeführt werden, die Untersuchung sollte zur Bestätigung wiederholt werden. Ein OGTT ist in beiden Fällen nicht notwendig. IGT kann weiterhin nur durch einen OGTT festgestellt werden. Unter den 513

bereits vorselektierten Besuchern des Gesundheitstages werden drei Männer neu mit Diabetes diagnostiziert, bei weiteren 152 Personen (29,6 %) lagen kontrollbedürftige Blutzuckerwerte (6,1–11,1 mmol/l) vor. 50 Prozent der Besucher hatten einen BMI von > 25 kg/m², 8 Prozent von > 30 kg/m².

4.3 Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise hinsichtlich der ökonomischen Ergebnisse

Es liegen sieben internationale ökonomische Arbeiten^{23, 37, 46, 61, 62, 65, 72}, denen eine Modellsimulation zugrundeliegt (z. B. Monte-Carlo-Simulation), zur Kosteneffektivität von Diabetes-Typ-2-Screening vor. Außerdem liegt ein HTA-Bericht mit ökonomischer Modellierung¹²⁸ und eine ökonomische Übersichtsarbeit⁶⁷ zu dieser Fragestellung vor. 19 weitere Artikel^{4, 20-22, 27, 28, 47, 48, 58, 66, 71, 79, 83, 88, 99, 114, 116, 127, 138} scheinen für die Hintergrunddarstellung potenziell relevant zu sein.

Da ausreichend Literatur vorhanden ist, empfehlen die Autorinnen bei Bedarf die Erstellung einer systematischen ökonomischen Übersichtsarbeit (im Rahmen eines Folgeprojekts), die eine textliche Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien, geeignete Übersichtstabellen zu den Studien sowie eine zusammenfassende textliche Darstellung in Bezug auf alle eingeschlossenen Studien beinhaltet.

Anhand der so gewonnenen Ergebnissen soll eine mögliche Übertragbarkeit der oben aufgelisteten ökonomischen Modelle auf Österreich geprüft werden, weiters sollten relevante Kostendaten für Österreich (so vorhanden) erhoben werden.

5 Diskussion

Da die Prävalenz von DMT2 weltweit kontinuierlich zunimmt und parallel dazu die direkten und indirekten Kosten, resultierend aus diabetischen Folgeschäden und Therapiemaßnahmen¹³⁶, wachsen, gewinnt die Frage nach dem optimalen Screening-Verfahren für diese Erkrankung zunehmend an Bedeutung. Aktuelle Empfehlungen bezüglich eines effizienten Screening-Prozedere variieren innerhalb internationaler Gesundheitsorganisationen, wie z. B. WHO und ADA, und damit auch innerhalb einzelner nationaler Gesundheitssysteme¹⁵.

Einer der Gründe für das Fehlen einer international einheitlichen Richtlinie ist, dass randomisierte klinische Studien zum Thema Effektivität eines Diabetes-Screenings weitgehend fehlen. Das Ziel eines jeden Screenings ist die Verbesserung des Gesundheitszustandes und des Wohlbefindens einer Bevölkerung. Screenings für DMT2 haben primär eine Verringerung der Folgeerkrankungen und Komplikationen einer Diabetes-Erkrankung zum Ziel und nicht die Senkung der Diabetes-Prävalenz¹²⁶. Wenn auch belegt ist, dass Interventionen, wie z. B. Lebensstilmodifikationen bei Personen mit Prädiabetes, die Inzidenz des diabetischen Vollbildes erheblich reduzieren bzw. verzögern⁷⁶, so gibt es bislang keine Evidenz, ob solche Maßnahmen letztlich die Langzeit-Morbidität positiv beeinflussen. Diesbezügliche Studien sind entweder von zu kurzer Studiendauer und/oder von zu geringer statistischer Aussagekraft^{76, 126}. Norris et al. betonen, dass solide Evidenz durch eine kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen glykämischen Kontrolle in einer durch Screening diagnostizierten Population wohl nie vorliegen wird, da es unethisch wäre, Patienten mit DMT2 nicht zu behandeln⁸⁹.

Der vorliegende HTA-Bericht geht der Frage nach der Effektivität von unterschiedlichen Screening-Strategien bezüglich Zielgruppe, Setting und Testverfahren in der Früherkennung von DMT2 nach. In einem zweiten Schritt soll nach Klärung möglicher Screening-Varianten die Frage nach der Effizienz bearbeitet und gegebenenfalls der Endbericht durch einen ökonomischen Teil erweitert werden.

Wie verhält sich die Effektivität eines zielgruppenspezifischen und opportunistischen DMT2-Screenings im Vergleich zu einem Screening auf Populationsebene?

Überwiegend tendieren Richtlinien weg vom bevölkerungsdeckenden Screening und hin zu gezieltem Screening bei Risikogruppen und zu opportunistischem Screening im Rahmen von Arztbesuchen⁷⁶. Balkau et al. definieren die optimale Screening-Strategie als eine, die maximale Sensitivität und Spezifität kombiniert¹¹. Da ein Diabetes-Screening keine gravierenden negativen psychologischen Folgen und keine wesentlichen Auswirkungen auf die Lebensqualität mit sich bringt, ist bei Screening-Tests für Blutzuckerstörungen die Optimierung der Sensitivität vorrangig vor einer Verbesserung der Spezifität¹¹. In den HTA-Bericht eingeschlossene Studien zur Untersuchung unterschiedlicher Screening-Strategien belegen, dass Screening-Maßnahmen, die für Risikogruppen konzipiert sind, höhere Sensitivitäten für die Erkennung eines DMT2 zeigen als Screening-Programme auf Populationsebene^{11, 50, 69, 76, 80}.

Griffin et al.⁵⁰ zeigen, dass durch ein Diabetes-Screening mittels Case-finding im Rahmen eines nicht mit Diabetes im Zusammenhang stehenden Arztbesuches innerhalb von fünf Jahren 85 Prozent der Bevölkerung untersuchungstechnisch abgedeckt würden. Die Tatsache, dass die Anzahl an Personen mit undiagnostiziertem Diabetes bei Hochrisikogruppen sinkt, führen Norris et al. darauf zurück, dass bei diesen Subgruppen ein opportunistisches Screening offenbar bereits durchgeführt wird^{50, 89}.

Österreich

Die Österreichische Diabetesgesellschaft empfiehlt in ihren Leitlinien bezüglich eines systematischen Diabetes-Screenings entsprechend den Guidelines der ADA die Kontrolle der Nüchternplasmaglukose im Dreijahresintervall bei allen Personen ab dem 45. Lebensjahr und bei jüngeren Personen mit Risikoprofil für die Entwicklung eines DMT2⁷. Vonseiten einzelner Diabetes-Initiativen werden jedoch entgegen publizierten internationalen Empfehlungen zunehmend Forderungen nach einem bevölkerungsdeckenden Screening laut, und auch auf Betreiben der Ärztekammer soll das Messen der Nüchternplasmaglukose im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung bei allen Personen unabhängig von Alter und Risikoprofil durchgeführt werden.

In Österreich finden strukturierte diagnostische Untersuchungen zum Großteil im Rahmen von Vorsorgeuntersuchung, betriebsärztlichen Untersuchungen, Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen und lokal begrenzten Vorsorgeprogrammen statt. Im Jahr 2007 nahmen nur 12,4 Prozent der Bevölkerung das Angebot einer Vorsorgeuntersuchung wahr, wobei lediglich 60 Prozent dieser Personen im Alter von ≥ 45 Jahren waren und damit der in den Empfehlungen ausgesprochenen Zielgruppe angehörten.

Welches Setting und welches Testverfahren sind am besten für ein zielgruppenspezifisches Screening geeignet?

Setting

Nach Auffassung vieler Autoren ist das am besten geeignete Setting für präventive Maßnahmen die allgemeinmedizinische Praxis. Die Identifikation von Risikopersonen für Prädiabetes und Diabetes mittels existierender Daten aus der Allgemeinpraxis ist wenig arbeitsaufwendig und kostenfreundlich^{50, 56}.

Fragebögen

Sowohl die Anzahl als auch die Art der Risikofaktoren zur Identifikation von Personen mit erhöhtem Risikoprofil für Prädiabetes und Diabetes sind nicht unumstritten. Eine Vielzahl an Primärstudien ist im Umlauf, die die Effektivität von in der Allgemeinpraxis einfach anzuwendenden Fragebögen und daraus erstellten Risiko-Scores untersucht^{76, 89}. Die Protokolle dieser Studien variieren unter anderem hinsichtlich der Einschlusskriterien der Teilnehmer (wie z. B. spezielle Risiko- oder Altersgruppen) und weisen national bedingte Unterschiede wie Anzahl und Zusammensetzung der Patienten auf. In einigen Arbeiten wird die Effektivität des Scores für die Identifikation von Prädiabetes und in anderen die Effektivität bezüglich des Vollbildes einer Diabetes-Erkrankung untersucht⁸⁹. Hauner et al. beispielsweise be-

schreiben einen einfachen Screening-Algorithmus (unter der Verwendung von Lebensalter, männlichem Geschlecht, niederen HDL-Cholesterin-Werten, hohen Triglyzerid-Werten und einer positiven Familienanamnese für Diabetes) als brauchbares Werkzeug für die Erkennung undiagnostizierter Glukosestörungen⁵⁶. Andere Autoren inkludieren andere Risikofaktoren, wobei die Verwendung der Risikoparameter dem Risikoprofil der jeweiligen Bevölkerung angepasst werden sollte. Einheitlich wird, wie von der ADA postuliert, das Vorliegen eines metabolischen Syndroms als von großer Bedeutung für eine Prä-/Diabetes-Prädisposition eingestuft⁵. Umstritten ist, ob eine positive Familienanamnese für Diabetes ein Risikofaktor für die Entwicklung eines gestörten Zuckermetabolismus ist^{56, 80}. Mit der Anzahl der erhobenen Risikofaktoren, die zum Teil auch von den zur Verfügung stehenden Ressourcen abhängt, steigt die Testspezifität¹¹. Zusätzlich zeigen Jansen et al., dass die Höhe des Scores mit dem Ausmass der diabetischen Stoffwechselstörung assoziiert ist⁶⁹.

Es wird argumentiert, dass ein stufenweises Screening, also die Durchführung von biochemischen Tests auf Basis eines Score-Ergebnisses, einerseits gut vom Patienten akzeptiert wird und andererseits den Vorteil hat, dass der Bedarf an Follow-up-Untersuchungen minimiert wird. Außerdem eignen sich solche Scores neben der Risikoquantifizierung auch für die Therapieentscheidung und Erfolgskontrolle von Präventionsmaßnahmen⁶⁹.

Eine Limitierung jeder Untersuchung bezüglich der Effektivität von Screening-Programmen ist das häufig beschriebene und allgemein anerkannte Phänomen, dass Personen, die einem Screening zustimmen, gesundheitsbewusster und motivierter sind als die Durchschnittsbevölkerung, zumeist ein niedriges Risikoprofil aufweisen und dass daher die Screening-Erfolge verzerrt sein können⁶³. Insbesondere sind Scores, die auf Fragebögen basieren, dadurch limitiert, dass gesundheitsbewusste Patienten eher dazu tendieren, Einladungen zur Gesundenuntersuchung (entspricht der österreichischen Vorsorgeuntersuchung neu) nachzukommen und Fragebögen zu beantworten. Screening per Fragebogen auf freiwilliger Basis birgt daher die Gefahr des Verlustes von Personen mit Sprachbarrieren, aus sozial schwachen Gruppen und aus Risikogruppen^{24, 111}. In diesem Zusammenhang betonen Balkau et al., dass die Rücklaufquote bei Fragebögen sowohl von der Berücksichtigung des kulturellen Hintergrundes der untersuchten Population als auch von der exakten Formulierung der Fragen abhängt¹¹. In jedem Fall ist Vorsicht geboten, wenn aus Daten von Querschnittstudien auf die Sensitivität und Spezifität von Screening-Algorithmen für die Gesamtpopulation geschlossen werden soll¹¹¹. Eine weitere Limitierung liegt in der Tatsache, dass sich die einzelnen Scores besser für die Identifikation von Personen mit hohem Risiko, an Diabetes zu erkranken, eignen als für die Identifikation von Personen mit bereits bestehendem, asymptomatischem Prädiabetes¹³.

Im Gegensatz zu der Kontroverse hinsichtlich Anzahl und Art der zu erhebenden Risikofaktoren besteht in der Literatur weitgehend Einigkeit hinsichtlich des empfohlenen Screening-Intervalls. So belegen Bergmann et al. die Sinnhaftigkeit eines Screening-Intervalls von drei Jahren anhand ihrer Untersuchungsergebnisse, die bei Patienten mit hohem Risiko für DMT2 keine signifikante Veränderung der Blutzuckerlage innerhalb eines Drei-Jahres-Beobachtungszeitraums ergeben¹³.

Österreich

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung in Österreich, auf die entsprechend der österreichischen Gesetzeslage alle in Österreich lebenden Personen ab dem 19. Lebensjahr jährlich einmal Anspruch haben, besteht das Diabetes-Screening aus einem Basisprogramm mit Erhebung von (Familien-)Anamnese sowie Risikofaktoren für Diabetes (laut Empfehlungen der ADA) und kardiovaskuläre Erkrankungen, Messung laborchemischer Parameter, Errechnung eines individuellen Risiko-Scores und Abschlussgespräch mit gegebenenfalls strukturierter Schulung zur Verhaltensmodifikation. Aufgrund der lokalen Versorgungsstruktur und der epidemiologischen Situation wird in Österreich ein dreijähriges Screening-Intervall empfohlen.

Biochemische Screening-Tests

Hinsichtlich laborchemischer Diagnostik kommen im Rahmen des Diabetes-Screenings im Wesentlichen die Bestimmung der Nüchtern-Blutglukose (FPG-Messung), die Kombination aus FPG-Messung und postprandialer Glukosemessung im Rahmen des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) sowie die Analyse von glykosyliertem Hämoglobin (HbA1c) zum Einsatz.

Studien über die Effektivität von biochemischen Tests für das Screening von Blutzuckerstörungen zeigen, dass der OGTT die einzige Methode ist, um Diabetes und vor allem die diabetische Vorstufe IGT klar zu identifizieren¹²⁵. Die am meisten verbreitete Alternative zum OGTT und zugleich die von der ADA empfohlene Testmethode ist die FPG-Messung nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz. Diese Methode zeigt Vorteile in der Reproduzierbarkeit^{40, 100}, ist etwas kostengünstiger¹³⁸ und weniger zeitaufwendig; allerdings werden nur ca. 70 Prozent^{57, 70, 112, 125, 135} der Personen mit diabetischem Vollbild und ca. 20 Prozent¹⁹ mit IGT bei Spezifitätswerten von zumindest 88 Prozent identifiziert.

In einer 13 prospektive Studien und 18.918 Personen umfassenden Metaanalyse³⁰ zeigt sich, dass die FPG-Messung Personen mit erhöhtem Mortalitätsrisiko nicht identifizieren kann, während sich ein linearer Anstieg des Mortalitätsrisikos mit postprandialen Glukosewerten findet. Die Studie kommt zum Schluss, dass der OGTT eine wichtige zusätzliche Information zur FPG-Messung liefert, indem er die Hochrisikogruppe IGT zu identifizieren vermag¹²⁴. Die WHO stützt sich unter anderem auf diese Erkenntnisse bei der Empfehlung des OGTT und verweist auf erfolgreiche Studien zu präventiven Maßnahmen, die durch Lebensstilmodifikation das Fortschreiten von IGT zu Diabetes verhindern können¹³³.

Die Entscheidung, ob OGTT oder FPG-Messungen als biochemische Tests verwendet werden, erfordert ein Abwägen zwischen Kosten und Aufwand im Vergleich zu Diagnoserate und -sicherheit. Die Wahl des Tests ist auch von der Screening-Methode abhängig. So ist die einfachere und kostengünstigere Methode der FPG-Messung für generelle Screenings besser geeignet als ein OGTT. Dem aufwendigeren OGTT kommt für die Differenzialdiagnose im prädiabetischen Stadium zur Erkennung des Glukose-Toleranz-Status^{6, 133} eine wichtige Rolle zu, und zwar vor allem in der Identifizierung von IGT^{19, 26, 33, 45, 84, 106, 109, 112, 125, 132}.

Einige Studien diskutieren eine Kombination aus FPG- Messung und OGTT^{26, 43, 112, 125}. Mittels FPG-Messung kann in diesem Fall die Menge an durchzuführenden OGTT je nach Versuchsprotokoll auf 20 bis 50 Prozent reduziert werden. In diesem Fall wird der OGTT bei Personen mit FPG-Werten von 5,6 (bzw. 5,5 mmol) bis 6,9 mmol/l durchgeführt. Dies führt zu Diagnoseraten für Diabetes von ca. 80 bis über 90 Prozent. IGT kann bei zumindest der Hälfte und bis zu zwei Dritteln der Personen erkannt werden.

Eine andere oft diskutierte Methode zur Diagnose von Diabetes ist die Untersuchung von HbA1c, die bei den untersuchten Studien durchwegs vergleichbare, doch etwas niedrigere Diagnoseraten als die FPG-Messung zeigt^{57, 70, 84, 109}. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Messung ohne Nahrungskarenz; jedoch sind hohe Kosten¹³⁸ und ein erst seit kurzem etabliertes weitreichendes Standardisierungsverfahren unterschiedlicher Messmethoden der Grund, warum sich dieser Test im Bereich der Diagnose nicht durchgesetzt hat.

Österreich

Die Diagnose von Diabetes wird beim wiederholten Vorliegen eines pathologischen Nüchtern-glukose-Wertes an zwei unterschiedlichen Tagen gestellt, wobei bei widersprüchlichen Ergebnissen oder Grenzwert-Messungen (Blutglukose zwischen 110 und 125 mg/dl nach WHO-Kriterien) ein OGTT als „second-stage“-Test durchgeführt werden sollte³.

Wie verhält sich die Effizienz unterschiedlicher Screening-Modalitäten?

Gillies et al. zeigen in einem ökonomischen Modell, dass Screening nach Diabetes und seinen Vorstufen in einer Population über 45 Jahre (als alleiniger diabetischer Risikofaktor) und anschließender lebensstilmodifizierender Intervention mit 6.242 £/QUALY kosteneffektiv zu sein scheint, hingegen ist die Kosteneffektivität ausschließlich eines Screenings nach Diabetes mit 14.150 £/QUALY nicht klar^{46, 133}.

Die Kosten-Effizienz eines Screening-Programmes berechnet sich nicht nur anhand der direkten Kosten, die sich aus Screening und Krankenbehandlung ergeben, sondern vielmehr anhand der Kosten der langzeitlichen Gesundheitsfolgen einer Bevölkerung⁸⁹. Hinsichtlich direkter Kosteneffizienz zeigen die in den HTA-Bericht eingeschlossenen Studien, dass Screening-Maßnahmen, die für Risikogruppen konzipiert sind, kosteneffizienter sind als Screening-Programme auf Populationsebene. Ein allgemeines Diabetes-Screening der Bevölkerung ist aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung bei Personen ohne diabetisches Risikoprofil nicht kosteneffizient^{11, 50, 69, 76, 80}. Ebenso hat ein opportunistisches Screening mittels Case-finding, also die Blutzuckermessung im Rahmen einer Arzt-Konsultation wegen eines nicht mit Diabetes im Zusammenhang stehenden Problems, finanzielle Vorteile, da der personelle Aufwand gering gehalten werden kann⁸⁰.

Einheitlich zeigen die Untersuchungen, dass ein stufenweises Screening, also die Durchführung von biochemischen Tests auf Basis eines Risiko-Score-Ergebnisses, durch den reduzierten Bedarf an Follow-up-Untersuchungen effizienter ist als die primäre Verwendung von zum Teil technisch aufwendigen Labortests¹¹⁸.

6 Zusammenfassung und Empfehlungen

Zahlreiche Studien belegen die Effektivität von gezielten Screening-Maßnahmen, wobei bislang nicht bewiesen ist, ob solche Maßnahmen letztlich die Langzeit-Morbidität positiv beeinflussen. Um die diabetesassoziierte Morbiditätsrate langfristig zu reduzieren, muss an der Schnittstelle zwischen Primärprävention und Früherkennung angesetzt werden. Primärpräventive Maßnahmen sind sowohl Interventionsprogramme zur Reduktion von Adipositas und zur Förderung von Bewegung als auch Beratungsmaßnahmen, die auf einen gesunden Lebensstil abzielen, wobei auch unspezifische Maßnahmen wie die FGÖ-Initiative „Gesunde Jause“ in Schulen und Kindergärten und Ernährungstage für die Diabetesprävention von Relevanz sein können. Präventionsstrategien sollten systematisch und flächendeckend implementiert werden, wobei qualitätsgesicherte Interventionen den jeweiligen regionalen Bedingungen und Risikogruppen angepasst werden sollten.

Die Früherkennung einer Vorstufe von DM bzw. einer bereits manifest gewordenen Erkrankung sollte auf der Verwendung von Risiko-Scores in Kombination mit Bestimmung der Nüchternblutglukose basieren, wobei der OGTT als zweiter diagnostischer Schritt in Grenzfällen oder zur Diagnosesicherung zum Einsatz kommen sollte. Ein uneingeschränktes populationsweites Screening-Verfahren nach DM scheint sowohl hinsichtlich Effektivität als auch hinsichtlich Effizienz nicht sinnvoll zu sein.

Primärprävention und Früherkennung des Typ-2-Diabetes wurden im Österreichischen Diabetesplan, der im September 2005 der Öffentlichkeit präsentiert wurde, nur wenig berücksichtigt. Da in Österreich ein „diabetogener Lebensstil“ mit Bewegungsmangel, Übergewicht (laut aktuellem OECD-Report¹⁰⁸ waren in den Jahren 2006/2007 46,3 Prozent der Österreicher von Übergewicht oder Adipositas betroffen) und ungünstiger (ballaststoffarmer und fettreicher) Ernährung verbreitet ist, ist das präventive Potenzial für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes als besonders hoch einzuschätzen. Zur optimalen Ausschöpfung dieses Potenzials sollte der Österreichische Diabetesplan neben primärpräventiven Maßnahmen auch sekundärpräventive Maßnahmen beinhalten.

Auf Basis der derzeitigen Studienlage kann unter Berücksichtigung der österreichischen Verhältnisse sowohl bezüglich des Gesundheitszustandes der Bevölkerung als auch hinsichtlich der nationalen Gesundheitseinrichtungen und Ressourcen eine Informationsoffensive zur Erkrankung Diabetes und ihren Risikofaktoren sowie zu Folgeschäden empfohlen werden. Die Bevölkerung sollte insbesondere dahingehend aufgeklärt werden, dass einerseits eine bestehende Diabetes-Erkrankung für lange Zeit unerkannt bleiben kann und andererseits Maßnahmen wie Lebensstilmodifikationen entscheidend dazu beitragen können, bei asymptomatischen Risikopersonen eine Entwicklung des Vollbildes zu verhindern. Eingeführt werden sollten bundesweite Maßnahmen gegen diabetische Risikofaktoren, und die Beraterrolle der Ärzte bei der gesundheitsfördernden Veränderung des Lebensstils sollte deutlich verstärkt werden. Gleichzeitig sollten gezielte Screening-Maßnahmen bei Personen mit erhöhtem Risikoprofil in Kombination mit Case-finding durchgeführt werden, wobei die Screening-Methode an die jeweiligen sozialen und ethischen Gegebenheiten angepasst

werden sollte. Solche Maßnahmen sollten mit anderen nationalen Initiativen wie z. B. dem bundesweiten Disease-Management-Programm „Therapie aktiv“ verknüpft werden.

Ein ökonomisches Modell zu Diabetes-Typ-2-Screening unter Einbeziehung österreichischer Verhältnisse würde wertvolle Einblicke zur Kosteneffektivität einer österreichischen Screening-Strategie liefern, ist jedoch erst dann sinnvoll, wenn ein gemeinsames Ziel aller Entscheidungsträger definiert ist und Modalität, Setting und Verfahren festgelegt sind. Ein konkretes Diabetes-Präventions- und Screening-Projekt könnte sich beispielsweise an dem von der EU und mehreren öffentlichen Stellen finanzierten Lebensstil-Interventions-Pilotprojekt orientieren, das im Jahr 2006 an der Donau-Universität Krems gestartet wurde. Im Rahmen des Projektes könnten zum Beispiel alle Wiener über 45 Jahre eingeladen werden, sich kostenlos an einem stufenweisen Screening-Programm zu beteiligen. Primär würde das Projekt das Herausfiltern von Hochrisikopatienten anhand eines Fragebogens beinhalten, auf Basis dessen weitere biochemische Tests nach den österreichischen Richtlinien durchzuführen wären. Der Fragebogen könnten auf dem Finnish Diabetes Risk Score¹³ basieren, da dieser die in Österreich vorherrschenden diabetischen Risikofaktoren berücksichtigt und bereits für die deutsche Bevölkerung als valide getestet wurde; er könnte online ausgefüllt sowie per Fax, Mail oder Post retourniert werden. Im Falle der Diabetes-Früherkennung sollte eine entsprechende Therapie gestartet und eine Überweisung des Patienten an Experten erfolgen. Per Fragebogen identifizierte Risikopersonen würden während einer mehrmonatigen Projektdauer von einem interdisziplinären Team, bestehend aus Ärzten, Sport- und Ernährungswissenschaftlern, begleitet und durch engmaschige Interventionsmaßnahmen wie Workshops oder Erinnerungs-SMS zu einem gesünderen Lebensstil motiviert werden.

Das gemeinsame Ziel der Entscheidungsträger sollte es sein, zum einen ein strukturiertes Screening (z. B. im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung) zu unterstützen und zum anderen Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation bundesweit festzulegen; ein positives Beispiel, das in diese Richtung geht, ist das bundesweite Disease-Management-Programm „Therapie aktiv“. Nicht zuletzt sollten präventive Maßnahmen wie Lebensstil-Interventionsprogramme im nationalen Gesundheitswesen stärker verankert werden, wobei diese nicht Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichtes sind.

7 Literaturverzeichnis

1. Adriaanse MC, Snoek FJ, Dekker JM, van der Ploeg HM, Heine RJ. Screening for Type 2 diabetes: an exploration of subjects' perceptions regarding diagnosis and procedure. *Diabetic Medicine* 2002; 19(5): 406-411.
2. Agarwal MM, Dhatt GS, Zayes R, Bali N. Gestational diabetes: relevance of diagnostic criteria and preventive strategies for Type 2 diabetes mellitus. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2007; 276(3): 237-243.
3. 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. *Diabetes Care* 1998; 15(7): 539-553.
4. Ali NS, Khuwaja AK. Cost effectiveness of screening of all newly recruited employees for diabetes at a tertiary care hospital. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC* 2007; 19(2): 23-25.
5. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S11-S14.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 4-42.
7. Anderwald-Stadler M, Prager R. Typ 2 Diabetes Mellitus - Screening und Prävention. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119/15-16(2): 8-9.
8. Aoun S, Johnson L. Men's health promotion by general practitioners in a workplace setting. *Australian Journal of Rural Health* 2002; 10(6): 268-272.
9. Auinger M, Edlinger R, Prischl F, Kautzky-Willer A, Prager R, Mayer GRM. Diabetische Nephropathie. Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119/15-16(2): 35-40.
10. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JC, Dekker JM, Heine RJ, Feskens EJ. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 213-219.
11. Balkau B, Sapinho D, Petrella A, Mhamdi L, Cailleau M, Arondel D, Charles MA, Study Group ESIR. Prescreening tools for diabetes and obesity-associated dyslipidaemia: comparing BMI, waist and waist hip ratio. The D.E.S.I.R. Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60(3): 295-304.
12. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. (Review). *Diabetic Medicine* 2007; 24(4): 333-343.
13. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Hormone & Metabolic Research* 2007; 39(9): 677-682.
14. Blackwell J, Katika KM, Pilon L, Dipple KM, Levin SR, Nouvong A. In vivo time-resolved autofluorescence measurements to test for glycation of human skin. *Journal of Biomedical Optics* 2008; 13(1): 1-33.

15. Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, Sandbaek A. Screening for Type 2 diabetes--should it be now?. (Review). *Diabetic Medicine* 2003; 20(3): 175-181.
16. Breidert M, Schmoeckel A, Nettesheim O, Hanefeld M. Early detection of diabetes in visitors to a health fair according to new definition of diabetes. (German). *Gesundheitswesen* 1998; 60(10): 572-575.
17. Buyschaert M, Vandenbroucke C, Barsoum S. A type 2 diabetes screening program by general practitioners in a Belgian at risk population. *Diabetes & Metabolism* 2001; 27(2 Pt 1): 109-114.
18. Cabrera De Leon CA, Coello SD, Rodriguez Perez MC, Medina MB, Almeida GD, Diaz BB, de Fuentes MM, Aguirre-Jaime A. A simple clinical score for type 2 diabetes mellitus screening in the Canary Islands. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2008; 80(1): 128-133.
19. Carnevale Schianca GP, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1333-1337.
20. Caro JJK. Economic assessment of troglitazone as an adjunct to sulfonylurea therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(1): 2000.
21. Chang W, Henry BM. Early opportunistic screening was cost effective in young adults with type 2 diabetes [commentary on CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998;280(20):1757-63]. *Evidence-Based Nursing* 1991; 1999 Jul; 2(3): 91.
22. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: Trends and implications for intervention. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 76(Suppl. 1): 3-12.
23. Chen TH, Yen MF, Tung TH. A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of mass screening for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2001; 54 Suppl 1: S37-S42.
24. Christensen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Population-based stepwise screening for unrecognised Type 2 diabetes is ineffective in general practice despite reliable algorithms. *Diabetologia* 2004; 47(9): 1566-1573.
25. Cogneau J, Balkau B, Weill A, Liard F, Simon D. Assessment of diabetes screening by general practitioners in France: the EPIDIA Study. *Diabetic Medicine* 2006; 23(7): 803-807.
26. Colagiuri S, Hussain Z, Zimmet P, Cameron A, Shaw J. Screening for type 2 diabetes and impaired glucose metabolism: the Australian experience. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 367-371.
27. Colagiuri S, Walker AE. Using an economic model of diabetes to evaluate prevention and care strategies in Australia. *Health Affairs* 2008; 27(1): 256-268.
28. Crinjs H, Casparie A, Hendrikse F. Continuous computer simulation analysis of the cost-effectiveness of screening and treating diabetic retinopathy (Brief record). *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999; 15(1): 198-206.
29. Day N, Oakes S, Luben R, Khaw KTBS, Welch A, Wareham N. EPIC-Norfolk: Study design and characteristics of the cohort. *European Prospective Investigation of Cancer. British Journal of Cancer* 1999; 80(1): 95-103.
30. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group

- obn behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *British Medical Journal* 1998; 317(7155): 371-375.
31. Dodt B, Peters A, Héon-Klin V, Matthis CRA, Raspe H. Rehabilitation score for patients with type 2 Diabetes mellitus: An instrument to standardize assessment of the need for rehabilitation. *Rehabilitation* 2002; 41(4): 237-248.
 32. Drummond MFSMJ, Torrance GW, O' Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, 3.Auflage 2005; 1-379.
 33. Drzewoski J, Czupryniak L. Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diabetic Medicine* 2001; 18(1): 29-31.
 34. Dubois H, Bankauskaite V. Typ 2 diabetes programmes in Europe. *Euro Observer* 2005; 7(2): 5-6.
 35. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Shaw J, de Courten M, Jolley D, McCarty DJ. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) - methods and response rates. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 57(2): 119-129.
 36. Edelman D, Olsen MKDTK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *Journal of General Internal Medicine* 2004; 19(12): 1175-1180.
 37. Engelgau MM. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280(20/25): 1757-1763.
 38. Engelgau MM, Narayan KMV, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1563-1580.
 39. Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW, Wetterhall SF, Sous ES, Ali MA. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care* 1995; 18(4): 463-466.
 40. Eschwege E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Balkau B, Paris Prospective Study. Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up : The Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1941-1944.
 41. Expert Committee. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-3167.
 42. Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 5-20.
 43. Franciosi M, De BG, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1187-1194.
 44. George PM, Valabhji J, Dawood M, Henry JA. Screening for Type 2 diabetes in the accident and emergency department. *Diabetic Medicine* 2005; 22(12): 1766-1769.
 45. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJSAJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. www.bmj.com (24-3-2009).

46. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ, Hsu RT, Davies MJ, Khunti K. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *British Medical Journal* 2008; 336(7654): 1180-1185.
47. Glumer C, Yuyun M, Griffin S, Farewell D, Spiegelhalter D, Kinmonth AL, Wareham NJ. What determines the cost-effectiveness of diabetes screening? *Diabetologia* 2006; 49(7): 1536-1544.
48. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131(9): 660-667.
49. Greaves CJ, Stead JW, Hattersley AT, Ewings P, Brown P, Evans PH. A simple pragmatic system for detecting new cases of type 2 diabetes and impaired fasting glycaemia in primary care. *Family Practice* 2004; 21(1): 57-62.
50. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2000; 16(3): 164-171.
51. Harding AH, Griffin SJ, Wareham NJ. Population impact of strategies for identifying groups at high risk of type 2 diabetes. *Preventive Medicine* 2006; 42(5): 364-368.
52. Hariri SYPW, Moonesinghe R, Valdez R, Khoury MJ. Evaluation of family history as a risk factor and screening tool for detecting undiagnosed diabetes in a nationally representative survey population. *Genetics in Medicine* 2006; 8(752): 759.
53. Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention? *Genetics in Medicine* 2006; 8(2): 102-108.
54. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.(Review). *Annals of Internal Medicine* 2003; 138(3): 215-229.
55. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.(Review). *Annals of Internal Medicine* 2003; 138(3): 215-229.
56. Hauner HH, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jöckel K-H, Wasem J, Moebus S. Prevalence of undiagnosed type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: Data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116(1): 18-25.
57. Herdzyk E, Safranow K, Ciechanowski K. Diagnostic value of fasting capillary glucose, fructosamine and glycosylated haemoglobin in detecting diabetes and other glucose tolerance abnormalities compared to oral glucose tolerance test. *Acta Diabetologica* 2002; 39(1): 15-22.
58. Herman WH. Economic analyses of diabetes interventions: Rationale, principles, findings, and interpretation. *Endocrinologist* 1999; 9(2): 113-118.
59. Hersberger KE, Botomino A, Mancini M, Bruppacher R. Sequential screening for diabetes--evaluation of a campaign in Swiss community pharmacies. *Pharmacy World & Science* 2006; 28(3): 171-179.
60. Hicks D. Recent developments in the management of type 2 diabetes.(Review). *British Journal of Community Nursing* 2001; 6(11): 572-580.

61. Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140(9): 689-699.
62. Hoerger TJ, Hicks KA, Sorensen SW, Herman WH, Ratner RE, Ackermann RT, Zhang P, Engelgau MM. Cost-effectiveness of screening for pre-diabetes among overweight and obese U.S. adults. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2874-2879.
63. Hofer TP, Vijan S, Hayward RA. Estimating the microvascular benefits of screening for type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000; 16(3): 822-833.
64. Home P. Global Guideline for Type 2 Diabetes: Recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Medicine* 2006; 23(6): 579-593.
65. Icks A, Haastert B, Gandjour A, John J, Lowel H, Holle R, Giani G, Rathmann W, KORA Study Group. Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2120-2128.
66. Icks A, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Holle R, John J, Giani G, KORA Study Group. Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of Type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA Survey 2000. *Diabetic Medicine* 2007; 24(5): 473-480.
67. Icks A, Rathmann W, Haastert B, John J, Lowel H, Holle R, Giani G, KORA Study Group. Cost-effectiveness of type 2 diabetes screening: results from recently published studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1: S167-S171.
68. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch-Institut 2005; 24: 1-34.
69. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study. *Family Practice* 2007; 24(6): 555-561.
70. Jesudason DR, Dunsdan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes: Implications for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 485-490.
71. Jiwa MF. What price a diagnosis? Targeting patients for diabetic screening. *Quality in Primary Care* 2004; 12(2): 2004.
72. Johnson SLT. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. *Diabetes Care* 2005; 28(2): Feb.
73. Klampfl M. Diabetes mellitus Typ-2 Screening: Eine Übersicht über Methoden, Screening Tests und Empfehlungen (Literaturanalyse). *Steirische Gesellschaft für Gesundheitsschutz* 2000; 1-32.
74. Klinker R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag 2003; 4. korrigierte Auflage: 1-841.
75. Köstner I, von Ferber L, Hauner H. Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie. *PMV Forschungsgruppe* 2005; 1-11.
76. Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study. *British Medical Journal* 2001; 323: 548-551.

77. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi M. Diabetischer Fuß. Wiener Klinische Wochenschrift 2007; 119/15-16(2): 32-34.
78. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi M. Die diabetische Polyneuropathie. Wiener Klinische Wochenschrift 2007; 119/15-16(2): 27-31.
79. Lee DS, Remington P, Madagame J, Blustein J. A cost analysis of community screening for diabetes in the central Wisconsin Medicare population (results from the MetaStar pilot project in Wausau). WMJ: The Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin 2000; 99(3): 39-43.
80. Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Schersten B, Agardh CD. A screening procedure detecting high-yield candidates for OGTT. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study: a population based study of middle-aged Swedish women. European Journal of Epidemiology 2001; 17(10): 943-951.
81. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2001; 126: 585-589.
82. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003; 26(3): 725-731.
83. Mai KS, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T. Are lifestyle changes achieved after participation in a screening programme for Type 2 diabetes? The ADDITION Study, Denmark. Diabetic Medicine 2007; 24(10): 1121-1128.
84. Mannucci E, Ognibene. Fasting plasma glucose and glycated haemoglobin in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. Acta Diabetologica 2003; 40(4): Dec.
85. Matthaei S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus typ 2. Diabetologie 2008; 3(2): S 157-S 161.
86. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. Controlled Clinical Trials 1995; 16(1): 62-73.
87. Norberg M, Eriksson JW, Lindahl B, Andersson C, Rolandsson O, Stenlund H, Weinehall L. A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed. Journal of Internal Medicine 2006; 260(3): 263-271.
88. Norinder A. Costs for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmo Preventive Project: A large-scale community screening programme. Journal of Internal Medicine 2002; 251(1).
89. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R, U.S. Preventive Services Task Force. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2008; 148(11): 855-868.
90. ÖDG (Österreichische Diabetes Gesellschaft). "Diabetes mellitus" Leitlinien für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009. Wiener Klinische Wochenschrift 2009; 121/121-22(1): 87.
91. Ognibene AM. Feasibility of multiparametric screening for glucose tolerance. Laboratory Medicine 2006; 37(6): Jun.

92. Olafsdottir E, Andersson DK, Stefansson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007; 85(1): 40-45.
93. Österreichische Sozialversicherung. Vorsorgeuntersuchung neu: Wissenschaftliche Grundlagen.
94. Österreichische Sozialversicherung. Vorsorgeuntersuchung. www.sozialversicherung.at (3-6-2009).
95. Park PJ, Griffin SJ. The performance of a risk score in predicting undiagnosed hyperglycemia. *Diabetes Care* 2002; 25(6): 984-988.
96. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD, Early Diabetes Intervention Program (. HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with non-diagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24(3): 465-471.
97. Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimäki A, Kivelä SL. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1995; 55(1): 3-8.
98. Rabasa-Lhoret RBJP, Jan V, Ducluzeau P-H, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maitrepierre C, Peyrat J, Chagné J, Vidal H, Laville M. Modified Quantitative Insulin Sensitivity Check Index Is Better Correlated to Hyperinsulinemic Glucose Clamp than Other Fasting-Based Index of Insulin Sensitivity in Different Insulin-Resistant States. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(10): 4917-4923.
99. Raikou M, McGuire A. The economics of screening and treatment in type 2 diabetes mellitus. (Review). *Pharmacoeconomics* 2003; 21(8): 543-564.
100. Rasmussen SSG. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008; 51(2): Feb.
101. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R, Lowel H, Giani G, KORA Study Group. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(4): 436-441.
102. Resnick HEH. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 2000.
103. Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T, Kunze M. Österreichischer Diabetesbericht 2004. Daten, Fakten, Strategien. Bericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen 2004; 1-111.
104. Roglic G, Unwin N, Bennet PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2130-2135.
105. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, Tuomilehto J. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2005; 2(2): 67-72.

106. Sainaghi PP, Castello L, Limoncini AM, Bergamasco L, Bartoli E, Schianca GPC. Poor specificity of fasting plasma glucose cut-off values in ruling out glucose intolerance: The complementary usefulness of OGTT. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2007; 115(2): Feb.
107. Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Mai K, Christiansen JS. The comparison of venous plasma glucose and whole blood capillary glucose in diagnoses of Type 2 diabetes: a population-based screening study. *Diabetic Medicine* 2005; 22(9): 1173-1177.
108. Sassi FDM, Cecchini M., Rusticelli E. The Obesity Epidemic: Analysis of Past and Projected Future Trends in Selected OECD Countries. *OECD Health Working Papers* 2009; 5: 1-49.
109. Saydah S, Byrd-Holt D, Harris MI. Projected impact of implementing the results of the Diabetes Prevention Program in the U.S. population. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 1940-1945.
110. Schellhase KG, Koepsell TD, Weiss NS, Wagner EH, Reiber GE. Glucose screening and the risk of complications in Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56(1): 75-80.
111. Scherbaum WA, Dicken HD, Verheyen F, Baehring T. Detection of a previously unrecognized type 2 diabetes using a risk questionnaire. Efficiency for general population screening. (German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131(40): 2208-2212.
112. Schmidt MI, Duncan BB, Vigo A, Pankow J, Ballantyne CM, Couper D, Brancati F, Folsom AR. Detection of undiagnosed diabetes and other hyperglycemia states: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2003; 26(1338): 1343.
113. Schulze MB, Boeing H, Haring HU, Fritsche A, Joost HG. Validation of the German Diabetes Risk Score with metabolic risk factors for type 2 diabetes. (German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133(17): 878-883.
114. Schwarz PEH. The European perspective of type 2 diabetes prevention: Diabetes in Europe - Prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116(3).
115. Seidl E, Walter I, Rappold E. Diabetes. Der Umgang mit einer chronischen Krankheit. Böhlau Verlag 2007; 1-243.
116. Shirasaya K, Miyakawa M, Yoshida K, Takahashi E, Shimada N, Kondo T. Economic evaluation of alternative indicators for screening for diabetes mellitus. *Preventive Medicine* 1999; 29(2): 79-86.
117. Simmons RK, Harding AH, Wareham NJ, Griffin SJ, EPIC-Norfolk Project Team. Do simple questions about diet and physical activity help to identify those at risk of Type 2 diabetes? *Diabetic Medicine* 2007; 24(8): 830-835.
118. Smith SM, Holohan J, McAuliffe A, Firth RG. Irish diabetes detection programme in general practice. *Diabetic Medicine* 2003; 20(9): 717-722.
119. Spijkerman A, Griffin S, Dekker J, Nijpels G, Wareham NJ. What is the risk of mortality for people who are screen positive in a diabetes screening programme but who do not have diabetes on biochemical testing? Diabetes screening programmes from a public health perspective. *Journal of Medical Screening* 2002; 9(4): 187-190.
120. Spijkerman AM, Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1784-1789.

121. Statistik Austria. Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme. Gesundheitsbefragung 2006/07. www.statistik.at (10-3-2009).
122. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Annals of Internal Medicine* 2002; 136(8): 575-581.
123. Stur MESHAKG, Mennel SMR, Roden M, Stolba UWA. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119/15-16(2): 41-48.
124. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617-621.
125. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? *Epidemiological data from 20 European studies*. *Diabetologia* 1999; 42: 647-654.
126. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148(11): 846-854.
127. Vijgen SMC. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(5): 2006.
128. Waugh NS, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, Williams R, John A. Screening for type 2 diabetes: Literature review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2007; 11(17): 1-144.
129. Weitgasser RNJ. Lebensstil: Diagnostik und Therapie. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119/15-16(2): 10-11.
130. Welborn TA, Reid CM, Marriott G. Australian Diabetes Screening Study: Impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997; 46(12/1): 35-39.
131. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. www.staff.ncl.ac.uk (15-3-2009).
132. WHO. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. www.who.int (17-3-2009).
133. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. www.who.int.
134. Wiener Gebietskrankenkasse. Immer mehr Wienerinnen und Wiener leiden an Diabetes. www.wgkk.at (12-3-2009).
135. Wiener K, Roberts NB. The relative merits of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects. *Diabetic Medicine* 1998; 15(7): 558-563.
136. Wild SRG, Green ASR, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
137. World Health Organization. Diabetes. www.who.int (8-7-2008).

138. Zhang P, Engelgau MM, Valdez R, Benjamin SM, Cadwell B, Narayan KM. Costs of screening for pre-diabetes among US adults: a comparison of different screening strategies. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2536-2542.

8 Anhang

8.1 Datenbanken

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

Ovid MEDLINE(R)

EMBASE

CINAHL

Pascal Biomed

CDSR

ACP Journal Club

DARE

CCTR

CLCMR

CLHTA

CLEED

BIOSIS Previews

8.2 Suchstrategie

Die Datenbankabfrage erfolgte am 17.07.2008. In Tabelle 8.1 findet sich die Suchstrategie für die zwölf Datenbanken.

Tabelle 8.1: Suchstrategie

1 exp *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ (80795)
2 exp SCREENING/ (251510)
3 1 and 2 (1669)
4 ((diabetes or prediabet*) and screening).ti. (3474)
5 1 and 4 (663)
6 ("type 2" or "non insulin dependent").mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (288782)
7 4 and 6 (1200)
8 3 or 5 or 7 (2421)
9 limit 8 to ((english or german) and yr="1998 - 2008") [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (1939)
10 exp Impaired Glucose Tolerance/di [Diagnosis] (764)
11 exp Glucose Intolerance/di [Diagnosis] (772)
12 exp Glucosuria/di [Diagnosis] (97)
13 10 or 11 or 12 (1584)

DMT2-Screening

14 exp Diabetes Mellitus/ (471920)
15 exp Impaired Glucose Tolerance/ (5299)
16 prediabet*.mp. (6225)
17 diabetes.ti,hw. (614460)
18 14 or 15 or 16 or 17 (660993)
19 13 and 18 (1344)
20 exp Oral Glucose Tolerance Test/ (30841)
21 exp Hemoglobin A1c/ (12691)
22 exp Glucose Blood Level/ (50026)
23 exp Urine Level/ (33036)
24 (impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance or fasting plasma glucose or fasting glucose or fasting serum glucose or fasting blood glucose).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (52099)
25 1 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (215398)
26 exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ (334276)
27 exp REPRODUCIBILITY/ (40090)
28 ((effectiv* or efficac*) adj6 screening).ti,ab. (23965)
29 exp "Prediction and Forecasting"/ (281569)
30 exp RELIABILITY/ (92827)
31 exp Diagnostic Accuracy/ (118733)
32 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 (828963)
33 19 and 32 (231)
34 exp Screening Test/ (27026)
35 18 and 34 (1901)
36 32 and 35 (518)
37 exp Early Diagnosis/ (39390)
38 exp Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/pc, di [Prevention, Diagnosis] (12665)
39 exp Impaired Glucose Tolerance/pc, di [Prevention, Diagnosis] (841)
40 38 or 39 (13217)
41 32 and 37 and 40 (31)
42 6 and 36 (138)
43 18 and 32 and 37 (404)
44 32 and 40 (1042)
45 44 not 8 (851)
46 exp Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/di [Diagnosis] (7151)
47 10 or 46 (7691)
48 32 and 47 (863)
49 screening.mp. (696644)
50 2 or 34 or 49 (702665)
51 48 and 50 (249)
52 6 or 10 or 16 (293653)
53 43 and 52 (103)
54 33 or 41 or 42 or 51 or 53 (587)
55 limit 54 to ((english or german) and yr="1998 - 2008") [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (494)
56 exp *Diabetes Mellitus, Type 2/ (80795)

DMT2-Screening

57 exp Prediabetic State/ (7728)
58 56 or 57 (86869)
59 exp Mass Screening/ (152162)
60 (diabetes and screening?).ti. (3466)
61 58 and 59 (1056)
62 58 and 60 (741)
63 61 or 62 (1464)
64 exp *Diabetes Mellitus/ (331327)
65 ("type 2" or "non insulin dependent" or non-insulin dependent).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (288782)
66 59 and 64 and 65 (1169)
67 60 and 64 and 65 (804)
68 63 or 66 or 67 (1770)
69 limit 68 to (yr="1998 - 2008" and (english or german)) [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (1302)
70 exp Blood Glucose/ (162925)
71 exp Capillaries/ (30608)
72 70 and 71 (527)
73 blood glucose test*.mp. (3467)
74 72 or 73 (3974)
75 58 and 74 (745)
76 (glucose tolerance adj6 (test* or measure*)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (53328)
77 58 and 76 (7885)
78 exp Glucose Tolerance Test/ (39082)
79 58 and 78 (6930)
80 exp Fasting/ (55718)
81 58 and 70 and 80 (2504)
82 (impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance or fasting plasma glucose or fasting glucose or fasting serum glucose or fasting blood glucose).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (52099)
83 58 and 82 (14122)
84 exp Hemoglobin A, Glycosylated/ (23019)
85 hbalc.ti. (1514)
86 84 or 85 (23922)
87 58 and 86 (7341)
88 fasting plasma glucose.mp. (12515)
89 58 and 88 (3695)
90 75 or 77 or 79 or 81 or 83 or 87 or 89 (24673)
91 exp Urinalysis/ (38182)
92 58 and 91 (374)
93 exp Glycosuria/ (5622)
94 58 and 93 (425)
95 exp Prediabetic State/bl, di, ur [Blood, Diagnosis, Urine] (1040)
96 exp Prediabetic State/pc [Prevention & Control] (164)

DMT2-Screening

97 exp Prediabetic State/ep [Epidemiology] (562)
98 90 or 92 or 94 or 95 (25531)
99 96 or 97 or 98 (25616)
100 ((effectiv* or efficac*) adj6 screening).ti,ab. (23965)
101 exp "Sensitivity and Specificity"/ (334276)
102 exp "Predictive Value of Tests"/ (379951)
103 exp "Reproducibility of Results"/ (209118)
104 reliability.mp. (216304)
105 100 or 101 or 102 or 103 or 104 (956250)
106 99 and 105 (1375)
107 di.fs. (3029150)
108 bl.fs. (1279656)
109 ur.fs. (177444)
110 an.fs. (1711343)
111 ep.fs. (1283674)
112 107 or 108 or 109 or 110 or 111 (6581277)
113 106 and 112 (998)
114 Diabetes Mellitus, Type 2/ (118141)
115 57 or 114 (123266)
116 59 and 105 and 115 (220)
117 113 or 116 (1144)
118 limit 117 to (yr="1998 - 2008" and (english or german)) [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (905)
119 9 or 69 (2148)
120 55 or 118 (1179)
121 (diabetes or prediabet*).ti,sh,kw,hw. (633703)
122 ("non insulin dependent" or "type 2").ti,sh,kw,hw. (228585)
123 121 and 122 (173799)
124 screening.ti,sh,kw,hw. (473640)
125 123 and 124 (4386)
126 (fasting and blood glucose).ti,sh,kw,hw. (10742)
127 ("hbalc*" or "hemoglobin alc" or "hemoglobin a glycosylated").ti,sh,kw,hw. (38503)
128 (glucose tolerance test? or glucose blood level or impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose or fasting plasma glucose or fasting glucose or fasting serum glucose or fasting blood glucose or glucose intolerance or oral glucose tolerance test?).ti,sh,kw,hw. (112624)
129 blood glucose.ti,sh,kw,hw. (137490)
130 126 or 127 or 128 or 129 (248020)
131 (test* or screening or measure*).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (8126853)
132 ("sensitivity and specificity" or liability or predictive value or reproducibility or diagnost* accuracy or "prediction and forecasting").ti,hw,kw,sh. (510156)
133 (diagnos* or undiagnos*).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (3770335)
134 123 and 133 (24687)

DMT2-Screening

135 130 and 132 and 134 (358)
136 130 and 131 and 132 (3729)
137 ((efficiency or effectivity or specifity or liability or accuracy) adj6 (test* or screening or measure* or diagnos*)).ti,hw,sh,kw. (167126)
138 (diabetes or prediabet*).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, sh, tn, dm, mf, it, de, df, ds, ie, if, ss, tt, tx, kw, ct, bc, bo, bt, cb, cc, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm] (724373)
139 137 and 138 (2794)
140 135 or 136 or 139 (5932)
141 limit 125 to (english or german) [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (4054)
142 limit 141 to yr="1998 - 2008" [Limit not valid in: DARE; records were retained] (3573)
143 from 142 keep 705-718,2640-2702 (77)
144 from 142 keep 2464-2639 (176)
145 from 142 keep 2703-3573 (871)
146 143 or 144 or 145 (1124)
147 119 or 146 (2950)
148 remove duplicates from 147 (2190)
149 limit 148 to animals [Limit not valid in: CINAHL,Pascal Biomed,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (738)
150 limit 149 to human [Limit not valid in: CINAHL,Pascal Biomed,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (665)
151 149 not 150 (73)
152 148 not 151 (2117)
153 limit 140 to (english or german) [Limit not valid in: CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (5577)
154 limit 153 to yr="1998 - 2008" [Limit not valid in: DARE; records were retained] (4490)
155 from 154 keep 3954-4490 (537)
156 120 or 155 (1714)
157 remove duplicates from 156 (1483)
158 limit 157 to animals [Limit not valid in: CINAHL,Pascal Biomed,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (501)
159 limit 158 to human [Limit not valid in: CINAHL,Pascal Biomed,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (482)
160 158 not 159 (19)
161 157 not 160 (1464)
162 from 153 keep 1587-1588 (2)
163 161 or 162 (1466)
164 from 152 keep 1-1493 (1493)
165 from 152 keep 1494-2117 (624)
166 from 165 keep 1-624 (624)
167 163 not (164 or 165) (1275)
168 from 167 keep 1-1275 (1275)

8.3 Tabellen zur medizinischen Bewertung

8.3.1 Systematische Übersichtsarbeiten und HTA zu Screening-Tests

Tabelle 8.2: Benett et al. (2006)

HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review	
Ziel/Fragestellung	Die Ermittlung der Effektivität von glykosyliertem Hämoglobin (HbA1c) als Screening-Instrument für die Früherkennung von DMT2
Design	Systematischer Review
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschlusskriterien:</i> Englischsprachige Publikation, Studien, die den FPG- und HbA1c-Test im Vergleich zu einem OGTT als Referenztest analysieren. Durchführung des OGTT an zumindest 80 Prozent der Teilnehmer, bei denen HbA1c-Werte gemessen werden. Angabe von Sensitivität und Spezifität oder Angabe von Daten, aus denen diese Werte errechnet werden können. Die Diabetes-Diagnose basiert auf ADA-1997- oder WHO-1999-Kriterien. HbA1c-Messwerte sind als DCCT-äquivalente Werte angegeben oder können umgerechnet werden.
Datenbanken	Medline, Pubmed und Embase
Suchzeitraum	1994–2004
Methodik	Systematisch recherchierte Querschnittsstudien, die den FPG- und HbA1c-Test im Vergleich zu einem OGTT als Referenztest analysieren, werden mittels Vergleich von Sensitivitäts- und Spezifitätswerten bezüglich ihrer Eignung als Screening-Test bewertet.
Anzahl Primärstudien	9
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Die Studie hat keine Evidenz für die Überlegenheit des HbA1c- oder FPG-Test für Screening nach Diabetes und IGT gefunden. Insgesamt zeigt der HbA1c-Test eine etwas niedrigere Sensitivität, aber höhere Spezifität als der FPG-Test bei der Erkennung von Diabetes. Beide sind ungefähr gleich effektiv für die Diagnose von Diabetes, doch keiner vermag IGT effektiv zu erkennen. Für die Diagnose von IGT ist ein OGTT notwendig.
Bemerkungen	Von neun eingeschlossenen Studien beziehen sich drei auf eine primär nicht kaukasische Population, fünf Studien werden im Rahmen des vorliegenden HTA bewertet.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine ersichtlichen Interessenkonflikte.

ADA = American Diabetes Association, DCCT = Diabetes Control and Complication Trial, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2; FPG = Nüchternblutglukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, HTA = Health Technology Assessment, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), OGTT = Oraler Glukosetoleranztest, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

8.3.2 Primärstudien zu Screening-Tests

Tabelle 8.3: Sainaghi (2007)

Poor Specificity of fasting Plasma Glucose Cut-Off Values in Ruling Out Glucose Intolerance: The Complementary Usefulness of OGTT																			
Fragestellung	Untersuchung des Diagnosevermögens der ADA-2003-Kriterien (reine FPG-Messung) im Gegensatz zum OGTT für die Diagnose von Glukose-Intoleranz, die als 2hPG $\geq 7,8$ mmol/l bzw. 140 mg/dl definiert ist. Diese Definition schließt IGT und postprandial identifizierbaren Diabetes mit ein.																		
Tests	FPG unterschiedlicher Grenzwerte, OGTT																		
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV																		
Studiendesign	Querschnittsstudie																		
Land	Italien																		
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 654 Geschlecht: 302 männlich/352 weiblich (178 post-menopausal) Alter: 40–74 361 Personen mit BMI ≥ 27 , 448 Personen haben Bluthochdruck																		
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Patienten einer Internen Station mit Ambulanzleistungen aus den Jahren 1997-2004, Novara Normale Leber- und Nierenwerte, normale kardiopulmonale Funktion																		
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Angabe eines zuvor diagnostizierten Diabetes mellitus Einnahme von Diabetes-Medikamenten (Betablocker, Doxazosin)																		
Sponsor(en)	Nicht angeführt																		
Ergebnisse	<p>Die Verteilung von einerseits Personen mit normalen 2hPG-Werten ($< 7,8$ mmol/l) und andererseits Personen mit 2hPG-Werten im IGT- oder Diabetes-Bereich ($\geq 7,8$ mmol/l) anhand ihrer FPG-Werte zeigt einen weitreichenden Überlappungsbereich. Dies bedeutet, dass es immer Personen mit veränderten 2hPG-, aber normalen FPG-Messwerten geben wird.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mittels 2hPG-Werten identifizierter Diabetes/IGT ($\geq 7,8$mmol/l)</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FPG $\geq 7,0$ mmol/l</td> <td>8,6 %</td> <td>99,6 %</td> </tr> <tr> <td>FPG $\geq 6,1$ mmol/l</td> <td>30,7 %</td> <td>91,6 %</td> </tr> <tr> <td>FPG $\geq 5,6$ mmol/l</td> <td>56,4 %</td> <td>76,0 %</td> </tr> <tr> <td>FPG $\geq 5,0$ mmol/l</td> <td>76,4 %</td> <td>45,3 %</td> </tr> <tr> <td>FPG $\geq 4,4$ mmol/l</td> <td>92,9 %</td> <td>15,8 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine Senkung des Grenzwertes bewirkt eine steigende Sensitivität, hat jedoch eine große Anzahl an falsch-positiven Resultaten (niedrige Spezifität) zur Folge. Der OGTT stellt die effektive Screening-Methode dar.</p>	Mittels 2hPG-Werten identifizierter Diabetes/IGT ($\geq 7,8$ mmol/l)	Sensitivität	Spezifität	FPG $\geq 7,0$ mmol/l	8,6 %	99,6 %	FPG $\geq 6,1$ mmol/l	30,7 %	91,6 %	FPG $\geq 5,6$ mmol/l	56,4 %	76,0 %	FPG $\geq 5,0$ mmol/l	76,4 %	45,3 %	FPG $\geq 4,4$ mmol/l	92,9 %	15,8 %
Mittels 2hPG-Werten identifizierter Diabetes/IGT ($\geq 7,8$ mmol/l)	Sensitivität	Spezifität																	
FPG $\geq 7,0$ mmol/l	8,6 %	99,6 %																	
FPG $\geq 6,1$ mmol/l	30,7 %	91,6 %																	
FPG $\geq 5,6$ mmol/l	56,4 %	76,0 %																	
FPG $\geq 5,0$ mmol/l	76,4 %	45,3 %																	
FPG $\geq 4,4$ mmol/l	92,9 %	15,8 %																	

Schlussfolgerung	Ein Diabetes-Screening mittels FPG-Test allein, wie von der ADA vorgeschlagen, ist aufgrund zu niedriger Diagnoseraten nicht effektiv für die Diagnose von Glukose-Intoleranz und geht einher mit hohen Kosten für die Bearbeitung von falsch-positiv identifizierten Personen. Nur der OGTT stellt eine effektive Screening-Methode dar.
------------------	---

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75g Glukose, ADA = American Diabetes Association, BMI = Body mass index (kg/m²), FPG = Nüchternglukose (fasting plasma glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, NPV = negative predictive value, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, PPV = positive predictive value

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.4: Schmidt et al. (2003)

Detection of undiagnosed Diabetes and OtherHyperglycemia States, The Artherosis Risk in Communities Study (ARIC)						
Fragestellung	Evaluation der Screening-Strategien FPG-Messung, OGTT und Regressionsmodell auf Basis klinischer Informationen für die Diagnose von Diabetes und anderen hyperglykämischen Zuständen (IGT, IFG)					
Tests	FPG als Teilmessung des OGTT					
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, ROC-Kurve, multiple Regressionsanalyse					
Studiendesign	Querschnittstudie					
Land	Großbritannien					
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 4.143 (8.286 inklusive „learning sample“ für das Regressionsmodell für klinische Informationen) Geschlecht: nicht angeführt Alter: 45–64					
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer/innen der ARIC-Studie („Artherosclerosis Risk in Communities“), die am vierten ARIC-Durchlauf teilnahmen (1996–1998).					
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus Einnahme von hypoglykämischen Medikamenten Fehlende Informationen für die Diagnose von Diabetes mellitus Typ2 Fehlende Information grundlegender Kovariablen Unwahrscheinlicher BMI Personen, die weder Afoamerikaner noch Kaukasier waren					
Sponsor(en)	National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Grant, Brazilian National Research Council					
Ergebnisse	Der FPG-Grenzwert von 6,1 mmol/l ermöglicht die Erkennung von 32 % der postprandialen Störungen (IGT/Diabetes) und 66 % der Diabetes-Fälle mit noch akzeptabler Spezifität.					
	n = 4.143	% positiv gescreent	Diabetes/IGT		Diabetes	
	FPG bei allen		Sn	Sp	Sn	Sp
	FPG ≥ 7,0mmol/l	5,2	12,3 %	99,5 %	38,3 %	99,0 %
	FPG ≥ 6,1mmol/l	17,3	32,6 %	92,9 %	66,2 %	88,8 %
	FPG ≥ 5,6mmol/l	45,7	61,5 %	64,8 %	84,1 %	59,1 %

DMT2-Screening

	FPG für BMI ≥ 25		Sn	Sp	Sn	Sp
	FPG ≥ 7,0mmol/l	4,8	11,4 %	99,6 %	35,5 %	99,9 %
	FPG ≥ 6,1mmol/l	15,5	29,6 %	93,8 %	59,3 %	90,0%
	<p>Das Screenen einer Teilpopulation mit BMI ≥ 25 mittels FPG-Test hat keine Verbesserung der Effektivität gebracht. Screening mit FPG ≥ 6,1 und anschließendem OGTT, wenn die FPG-Werte zwischen 5,6 mmol und 6,1 mmol liegen, identifiziert 85,3 % der Diabetes-Fälle und 57,7 % aller IFG/IGT-Fälle, wobei die Anzahl an benötigten OGTT-Tests auf 28,4 % reduziert werden kann. Vergleichbare Werte wurden erhalten, wenn der FPG-Grenzwert ≥ 6,1 mit dem Regressionsmodell auf Basis klinischer Informationen kombiniert wurde.</p>					
Schlussfolgerung	<p>Screening mit OGTT erkennt Individuen mit Diabetes eindeutig. Der Hauptnachteil eines FPG-Grenzwerts von 6,1 mmol, ist die niedrige Sensitivität bezüglich postprandialer Hyperglykämie.</p> <p>Screening-Strategien auf Basis von FPG-Bestimmungen, klinischen Informationen und/oder durch OGTT-Messwerte oder ein Regressionsmodell auf Basis klinischer Informationen erweitert sind effektiv und praktisch für die Identifizierung von hyperglykämischen Zuständen.</p>					

BMI = Body mass index (kg/m²), FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), IFG = Gestörte Nüchtern glukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen ohne „learning Sample“, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.5: Carnevale Schianca et al. (2003)

The Significance of Impaired Fasting Glucose Versus Impaired Glucose Tolerance			
Fragestellung	Analyse der diagnostischen Effektivität der FBG-Messung im Gegensatz zur 2hBG-Messung und des jeweiligen Zusammenhangs zu Insulinausschüttung und zu Insulinresistenz.		
Tests	FBG, 2hBG		
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV		
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)		
Land	Italien		
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 398 Geschlecht: männlich 183 / weiblich 215 (83 postmenopausal) Alter: 17–66		
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Patienten und Patientinnen einer internistischen Station in Novara, die Amulanzleistungen anbietet, wähen der Jahre 1997 bis 2002		
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	FPG-Werte > 7,0 mmol/l, 2hBG-Werte > 11,1 mmol/l		
Sponsor(en)	Nicht angeführt		
Ergebnisse	IGT konnte mittels FBG-Messung durch die hohe Falsch-negativ-Rate mit nur sehr geringer Sensitivität, hingegen dank der geringen Falsch-positiv-Rate mit guter Spezifität vorhergesagt werden:		
	IGT	Sensitivität	Spezifität
	FBG > 6,1 und < 6,9 mmol/l	19 %	93 %
Schlussfolgerung	In Nichtrisikogruppen hängen erhöhte FBG-Werte primär mit gestörter Insulinausschüttung und erhöhte 2hBG-Werte primär mit Insulinresistenz zusammen. Eine Kombination von FBG- und 2hBG-Messung wird für das Screening auf Glukose-Intoleranz empfohlen.		

FBG = Nüchternglukose in Blutserum (fasting blood glucose), 2hBG = Glukosewert in Blutserum nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.6: Jesudason et al. (2003)

Macrovascular Risk and Diagnostic Criteria for Type 2 Diabetes																
Fragestellung	Untersuchung der Nutzbarkeit von HbA1c- und FPG-Messwerten als Prädiktoren von Diabetes und kardiovaskulärem Risiko, um in der Folge eine Screening-Methode für abnorme Glukosetoleranz zu entwickeln.															
Tests	FPG, HbA1c (HPLC), HbA1c (DCA2000), 2hPG als zweiter Test des OGTT															
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, multiple Regressionsanalyse															
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)															
Land	Vereinigte Staaten von Amerika															
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 505 Geschlecht: männlich 211 / weiblich 294 Alter: 19–88															
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Personen, die sich auf einen kommunalen Aufruf zum Screening gemeldet haben, und Patientinnen und Patienten, die vom niedergelassenen Mediziner überwiesen wurden, konnten an der Studie teilnehmen.															
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Vorliegen einer Schwangerschaft															
Sponsoren	Royal Adelaide Hospital, Institute of Medical Veterinary Science und Forschungsförderung von Bayer Diagnostics															
Ergebnisse	<p>Bei 505 untersuchten Personen wird mittels WHO-Grenzwerten (FPG \geq 7,0 mmol/l und 2hPG \geq 11,1 mmol/l) bei 10,7 % ein DMT2 und bei 24,4 % IGT diagnostiziert. ADA-Kriterien (FPG \geq 7 mmol/l) diagnostizieren hingegen nur bei 4 % DMT2 und bei 7,1 % IGT.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DMT2</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c – HPLC \geq 5,7 %</td> <td>80 %</td> <td>86,3 %</td> </tr> <tr> <td>HbA1c – DCA 2000 \geq 6,2 %</td> <td>72,2 %</td> <td>94,7 %</td> </tr> <tr> <td>FPG \geq 6 mmol/l</td> <td>74,1%</td> <td>94,5 %</td> </tr> <tr> <td>FPG \geq 6,4 mmol/l</td> <td>59,3 %</td> <td>99,1 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>HbA1- und FPG-Messungen sind vergleichbar effektiv für die Diagnose von DM und für die Messung von kardiovaskulärem Risiko. Sie können DM allerdings nur bei 15 % der Personen mit Sicherheit diagnostizieren oder ausschließen.</p>	DMT2	Sensitivität	Spezifität	HbA1c – HPLC \geq 5,7 %	80 %	86,3 %	HbA1c – DCA 2000 \geq 6,2 %	72,2 %	94,7 %	FPG \geq 6 mmol/l	74,1%	94,5 %	FPG \geq 6,4 mmol/l	59,3 %	99,1 %
DMT2	Sensitivität	Spezifität														
HbA1c – HPLC \geq 5,7 %	80 %	86,3 %														
HbA1c – DCA 2000 \geq 6,2 %	72,2 %	94,7 %														
FPG \geq 6 mmol/l	74,1%	94,5 %														
FPG \geq 6,4 mmol/l	59,3 %	99,1 %														
Schlussfolgerung	Die Autoren empfehlen die Verwendung von FPG- und/oder HbA1c- Tests für die Diagnose von Diabetes. Die beiden Messmethoden zeigen eine relativ gleichwertige Effektivität, die jedoch zumindest ein Viertel (> 26 %) der Personen mit DM laut OGTT (bei einer Spezifität von 95 %) nicht erkennen.															

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75g Glukose, DCA2000 = eine spezifische Messmethode, DMT2 = Diabetes mellitus, FPG = Nüchternglukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, HPLC = High pressure liquid chromatography, n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.7: Mannucci et al. (2003)

Fasting plasma glucose and glycated haemoglobin in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance							
Fragestellung	Die Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher Screening-Strategien unter Einbezug von FPG- und HbA1c-Messwerten zur Diagnose von Diabetes und IGT						
Tests	FPG als Teilmessung des OGTT, HbA1c						
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, Regressionsanalyse, ROC-Kurve						
Studiendesign	Querschnittsstudie (nicht explizit angegeben)						
Land	Italien						
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 1.215 Geschlecht: 567 männlich/648 weiblich Alter: 30–70						
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Einwohner der Gemeinde Bagno a Ripoli						
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus						
Sponsoren	Italienisches Bildungsministerium, Universität und Forschung (40 % der Mittel), Menarini Diagnostics (Florenz, Italien)						
Ergebnisse	HbA1c- und FPG-Werte korrelieren jeweils signifikant ($p < 0,001$) mit 2hPG-Werten, darüber hinaus korrelieren HbA1c- und FPG-Werte miteinander ($p < 0,001$). Die Analyse der ROC-Kurve – mediane AUC – hat gezeigt, dass der FPG-Test dem OGTT-Ergebnis näher kommt als der HbA1c-Test.						
		Diabetes		IGT			
	FPG bei allen	Sn	Sp	Sn		Sp	
	FPG $\geq 7,0$ mmol/l	94 %	83 %	m	w	m	w
	FPG $\geq 6,1$ mmol/l	98,8 %	32,9 %	40,9 %	29,0 %	25,0 %	18,0 %
	FPG $\geq 6,1$ mmol/l oder HbA1c > 5 %	–	–	59 %	54,8 %	19,3 %	9,3 %
	Mit dem OGTT diagnostizierter Diabetes konnte auch mittels FPG-Werten $\geq 6,9$ mmol/l bei allen normalgewichtigen Personen und bei 85 % der Übergewichtigen und Adipösen bestätigt werden.						
Schlussfolgerung	FPG-Messung (Werte ≥ 7 mmol) scheint für Normalgewichtige eine ausreichende Screening-Methode zu sein. Bei übergewichtigen und adipösen Personen sollte ein OGTT ab FPG-Messwerten von $\geq 6,1$ mmol durchgeführt werden. Der HbA1c-Test ist nicht effektiv genug für das Screening von Diabetes und erhöht die Effektivität eines FPG-Screenings nicht, allerdings verbessert HbA1- in Kombination mit FPG-Messung die Sensitivität für die Erkennung von IGT. Aufgrund der klinischen Relevanz der IGT-Diagnose kann ein OGTT für Risikopatienten in regelmäßigen Abständen empfohlen werden.						

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, BMI = Body mass index, FPG = Nüchternnglukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, ROC = Receiver operating characteristic

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.8: Saydah et al. (2002)

Projected Impact of Implementing the Results of the Diabetes Prevention Program in the U.S. Population																						
Fragestellung	Anwendbarkeit der HbA1c- oder FPG-Messwerte oder einer Kombination beider für die Identifizierung von Individuen mit IGT in einer Population, welche die Kriterien für das erfolgreiche „Diabetes Prevention Program“ (DPP) erfüllt.																					
Tests	FPG, HbA1c, 2hPG (als Teil des OGTT)																					
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität																					
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)																					
Land	Vereinigte Staaten von Amerika																					
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 2.844 Geschlecht: nicht beschrieben Alter: 40–74																					
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer und Teilnehmerinnen des NHANES III Survey (1994–1998) BMI < 24 Personen mit FPG-Werten zwischen 96 und 125 mg/dl																					
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Angabe eines zuvor diagnostizierten Diabetes mellitus																					
Sponsor(en)	Keine Angaben																					
Ergebnisse	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IGT (2hPG 140–199 mg/dl)</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FPG ≥ 105 mg/dl (5,8 mmol/l)</td> <td>56,0 %</td> <td>72,0 %</td> </tr> <tr> <td>FPG ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)</td> <td>34,9 %</td> <td>86,9 %</td> </tr> <tr> <td>FPG ≥ 115 mg/dl (6,4 mmol/l)</td> <td>19,9 %</td> <td>95,4 %</td> </tr> <tr> <td>HbA1c ≥ 5,5 %</td> <td>60,0 %</td> <td>55,0 %</td> </tr> <tr> <td>FPG ≥ 105 mg/dl UND HbA1c ≥ 5,5 %</td> <td>33,4 %</td> <td>84,8 %</td> </tr> <tr> <td>FPG ≥ 105 mg/dl ODER HbA1c ≥ 5,5 %</td> <td>82,6 %</td> <td>42,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Aussagekraft der FPG- und HbA1c-Werte ist in dieser Studie eher schlecht ausgefallen. IGT kann als Störung der postprandialen Glukose-Toleranz mittels Tests, die nicht primär die postprandiale Glukoselage abbilden, nicht besonders gut diagnostizierbar sein. Bei Personen mit BMI ≥ 24 und FPG-Werten zwischen 96 und 125 mg/dl konnte durch weitere FPG- oder HbA1c-Tests eine Eingrenzung von Personen mit IGT ohne einen OGTT kaum vorgenommen werden.</p> <p>Die Kombination der Kriterien BMI > 25 und FPG-Werte ≥ 105 mg/dl kann die Anzahl an benötigten OGTT-Tests auf 16 % reduzieren und identifiziert 56 % der Personen mit IGT. Ein ähnliches Ergebnis kann mit einem HbA1c-Test (Grenzwert von 5,5) anstelle des FPG-Tests erreicht werden.</p>	IGT (2hPG 140–199 mg/dl)	Sensitivität	Spezifität	FPG ≥ 105 mg/dl (5,8 mmol/l)	56,0 %	72,0 %	FPG ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)	34,9 %	86,9 %	FPG ≥ 115 mg/dl (6,4 mmol/l)	19,9 %	95,4 %	HbA1c ≥ 5,5 %	60,0 %	55,0 %	FPG ≥ 105 mg/dl UND HbA1c ≥ 5,5 %	33,4 %	84,8 %	FPG ≥ 105 mg/dl ODER HbA1c ≥ 5,5 %	82,6 %	42,3 %
IGT (2hPG 140–199 mg/dl)	Sensitivität	Spezifität																				
FPG ≥ 105 mg/dl (5,8 mmol/l)	56,0 %	72,0 %																				
FPG ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)	34,9 %	86,9 %																				
FPG ≥ 115 mg/dl (6,4 mmol/l)	19,9 %	95,4 %																				
HbA1c ≥ 5,5 %	60,0 %	55,0 %																				
FPG ≥ 105 mg/dl UND HbA1c ≥ 5,5 %	33,4 %	84,8 %																				
FPG ≥ 105 mg/dl ODER HbA1c ≥ 5,5 %	82,6 %	42,3 %																				
Schlussfolgerung	Die Autoren konstatieren ein großes Reduktionspotenzial bezüglich der Personen, die einen OGTT durchzuführen hätten, durch Daten zu BMI, FPG und HbA1c.																					

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, BMI = Body mass index, FPG = Nüchternglukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.9: Herdzyk et al. (2002)

Diagnostische Wertigkeit von FCG, Fructosamin und glykierter Hämoglobin bei der Erkennung von Diabetes und anderen Glukosetoleranzstörungen im Vergleich zum oralen Glukosetoleranztest																																										
Fragestellung	Bewertung der Bedeutung von FCG-, Fructosamin- (FRA-) und HbA1c-Messwerten bezüglich der Aussagekraft für 2hCBG (kapilläre Blutglukose) und Erkennung von Glukosetoleranzstörungen.																																									
Tests	FCG-Test als Teilmessung des cOGTT (FCG und 2hCBG), Fructosamin, HbA1c Messwerte: WHO Diabetes Definition 1999 für kapilläres Blut																																									
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	ROC-Kurve, multiple Regressionsanalyse Sensitivitäts und Spezifitätswerte																																									
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)																																									
Land	Polen																																									
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 538 Geschlecht: 299 männlich (m) / 239 weiblich (w) Alter > 18 [Fructosamin-Messung (n = 480/263 m/217 w), HbA1c-Messung (n = 234/129 m/105 w)]																																									
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Im Zeitraum 1993 bis 1999 in Westpommern (Polen) lebende Kaukasier, die in die Poliklinik oder die internistische Abteilung der Medizinischen Akademie Pommern aufgrund von Symptomen oder Risikofaktoren für Glukose-Intoleranz überwiesen wurden																																									
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus Vorhandensein einer Schwangerschaft Einnahme von hypoglykämischen Medikamenten Ausschluss für den OGTT bei FCG-Werten > 11,1 mmol/l (200mg/dl)																																									
Sponsor(en)	Keine Angaben																																									
Ergebnisse	<p>Diabetes: FCG ist laut ROC-Kurve der effektivste Wert zur Identifizierung des postprandialen Testwertes (2hCBG), danach folgen HbA1c und FRA.</p> <p>IGT: Die Kombination von FCG- und FRA-Messwerten im Regressionsmodell [FCG + 0,2 FRA] ist signifikant besser als ausschließliches Heranziehen von FCG-Messwerten. FRA-Werte dürften besser mit postprandiale Hyperglykämie zusammenhängen als Nüchternglukosewerte – im Gegensatz zu HbA1c, das stärker mit Nüchternglukosewerten korreliert (im Vergleich zu postprandialen Werten). Deshalb konnten FRA-Werte, als Einzeltest der schlechteste Prädiktor, im Unterschied zu HbA1c-Werten eine Zusatzinformation zur FCG-Messung im Regressionsmodell zur Diagnose von gestörter Glukosetoleranz darstellen.</p> <table border="1" data-bbox="635 1574 1206 1973"> <thead> <tr> <th rowspan="2">IGT/IFG</th> <th colspan="3">Maximale Effektivität</th> </tr> <tr> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>Messwert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FCG</td> <td>63,5 %</td> <td>99,4 %</td> <td>5,6</td> </tr> <tr> <td>HbA1c</td> <td>58,3 %</td> <td>83,6 %</td> <td>5,29*</td> </tr> <tr> <td>FRA</td> <td>51,3 %</td> <td>95,8 %</td> <td>247</td> </tr> <tr> <td>FCG + 0,02 FRA</td> <td>74,3 %</td> <td>93,5 %</td> <td>5,4</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FCG</td> <td>77,7 %</td> <td>100 %</td> <td>6,1</td> </tr> <tr> <td>HbA1c</td> <td>31,4 %</td> <td>98,2 %</td> <td>5,52*</td> </tr> <tr> <td>FRA</td> <td>73,7 %</td> <td>93,2 %</td> <td>307</td> </tr> </tbody> </table>			IGT/IFG	Maximale Effektivität			Sn	Sp	Messwert	FCG	63,5 %	99,4 %	5,6	HbA1c	58,3 %	83,6 %	5,29*	FRA	51,3 %	95,8 %	247	FCG + 0,02 FRA	74,3 %	93,5 %	5,4	Diabetes				FCG	77,7 %	100 %	6,1	HbA1c	31,4 %	98,2 %	5,52*	FRA	73,7 %	93,2 %	307
IGT/IFG	Maximale Effektivität																																									
	Sn	Sp	Messwert																																							
FCG	63,5 %	99,4 %	5,6																																							
HbA1c	58,3 %	83,6 %	5,29*																																							
FRA	51,3 %	95,8 %	247																																							
FCG + 0,02 FRA	74,3 %	93,5 %	5,4																																							
Diabetes																																										
FCG	77,7 %	100 %	6,1																																							
HbA1c	31,4 %	98,2 %	5,52*																																							
FRA	73,7 %	93,2 %	307																																							

	Diabetes wäre bei ausschließlicher Verwendung von FCG-Messwerten bei 22,3 % undiagnostiziert geblieben. 49,5 % der Personen mit IGT wären nicht erkannt worden.
Schlussfolgerung	OGTT bleibt ein unersetzbarer Test bei der Diagnose von Diabetes, vor allem bei der Diagnose von IGT. FCG ist unter den untersuchten Prädiktoren für postprandiale Glukosewerte der effektivste und stellt das beste Kriterium dar, um sowohl IGT als auch Diabetes zu identifizieren.

ADA = American Diabetes Association, cOGTT = Orale Glukosetoleranztest in kapillarem Blut, FCG = Kapilläre Nüchternglukose (fasting capillary glucose), FRA = Fruktosamin, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, IFG = Gestörte Nüchternglukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.10: Perry et al. (2001)

HbA1c Measurement Improves the Detection of Type 2 Diabetes in High-Risk Individuals with Nondiagnostic Levels of Fasting Plasma Glucose	
Fragestellung	Evaluation einer möglichen Verbesserung des Erkennens von Diabetes mittels ADA-Kriterien FPG > 126 mg/dl (7,8 mmol/l) oder der Anwendung einer Kombination von FPG- und HbA1c-Messwerten für die Erkennung von Personen, die ein Diabetesrisiko haben, aber nur minimal erhöhte FPG-Werte aufweisen
Tests	FPG, HbA1c, OGTT (FPG und 2hPG)
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 244 Alter: ≥ 24
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer und Teilnehmerinnen der EDIP-Studie (Early Diabetes Intervention Program) Vorrangige Rekrutierung von Personen mit BMI ≥ 24, einer früheren Erkrankung an gestationalem Diabetes oder mit Diabetes unter Angehörigen FPG zwischen 5,5 und 8 mmol/l
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus Alter < 24 Vorliegen einer Schwangerschaft Krebstherapie während der letzten fünf Jahre Erkrankung an HIV oder Tuberkulose Herzinfarkt, Bypassoperation, koronare Angioplastie während der letzten sechs Monate Unkontrollierter Bluthochdruck (z. B. systolischer > 180 und diastolisch Wert > 105) Serum-Aspartataminotransferase- oder Alanin-Aminotransferasewerte mehr als um den Faktor 1,8 erhöht Serum-Kreatinin > 120 mmol/l bei Männern und > 115 mmol/l bei Frauen Haematokrit < 40 % bei Männern und <35 % bei Frauen Nüchtern-Plasma-Triglyzeride > 6,8 mmol/l
Sponsor(en)	National Institute of Health, Bayer Pharmaceuticals

Ergebnisse	Bei einer Verwendung von FPG-Werten wären 50 % der mittels OGTT als Diabetiker identifizierten Personen als Personen mit gestörter Nüchtern glukose verkannt worden. Fast ein Drittel (29 %) der Personen, die mittels FPG-Tests im normalen Glukosetoleranzbereich waren, wären eigentlich laut OGTT Diabetiker gewesen. HbA1c-Werte führen zur Erhöhung der Sensitivität:					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Diabetes</th> <th>Sensitivität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FPG \geq 126 mg/dl (7 mmol/l)</td> <td>42,0 %</td> </tr> <tr> <td>HbA1c \geq Mittelwert + 2 SD</td> <td>76,0 %</td> </tr> </tbody> </table>	Diabetes	Sensitivität	FPG \geq 126 mg/dl (7 mmol/l)	42,0 %	HbA1c \geq Mittelwert + 2 SD
Diabetes	Sensitivität					
FPG \geq 126 mg/dl (7 mmol/l)	42,0 %					
HbA1c \geq Mittelwert + 2 SD	76,0 %					
Schlussfolgerung	FPG-Messung bei Personen mit bestehendem Diabetesrisiko ist relativ insensitiv für die Erkennung von Diabetes. Eine Untersuchung des HbA1c-Wertes verbessert die Sensitivität der Diagnose. Allerdings fehlt bei dieser Studie die Untersuchung der Spezifität der Tests.					

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, BMI = Body mass index, FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, SD = Standardabweichung (Standard deviation)

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.11: Drzewoski und Czupryniak (2001)

Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals	
Fragestellung	Vergleich der Nüchtern glukose-Kriterien mit den WHO-Kriterien (schließen die 2hPG-Messungen ein) für Diabetes mellitus in einer europäischen Hochrisiko-Population.
Tests	FPG und 2hPG als Teil des OGTT
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Sensitivität, Spezifität, Kappa-Statistik, p-Wert
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)
Land	Polen
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 1.360 Geschlecht: 601 männlich / 759 weiblich Alter: 65,5 \pm 6,9 Jahre BMI 28,2 \pm 4,5 kg/m ² (54 % übergewichtig, 18 % adipös)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	1990–1998, Patienten der Abteilung für metabolische Erkrankungen in einem 500-Betten-Krankenhaus in Lodz Vorliegen von zumindest einem der folgenden Risikofaktoren: erhöhte FPG-Werte, Adipositas, Angehörige mit Diabetes, frühere Erkrankung an gestationalem Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Erkrankung oder Bluthochdruck
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	FPG-Werte > 7,8 mmol Vorliegen einer Erkrankung, welche die Ergebnisse verfälschen könnte (z. B. akute Erkrankung, frühere Darmoperation) Unvollständige Anamnese
Sponsor(en)	Keine Angaben
Ergebnisse	Diabetes: FPG-Messwerte identifizieren 18,2 % der mittels 2hPG-Messungen bezüglich Diabetes diagnostizierten Personen (40 von 220). 120 Diabetiker/innen werden vom FPG-Test als normoglykämisch diagnostiziert.

DMT2-Screening

		Sensitivität	Spezifität
	Diabetes mittels FPG $\geq 7,0$ mmol/l	18,2 %	97,2 %
	IGT/IFG mittels FPG FPG $> 6,1$ und $< 7,0$ mmol/l	14,6 %	89,8 %
	Personen, bei denen Diabetes mittels FPG-Test diagnostiziert wird, sind signifikant jünger als Personen, bei denen Diabetes mittels 2hPG-Messwerten ermittelt wurde ($65,7 \pm 6,2$ im Gegensatz zu $68,8 \pm 7,0$, $p < 0,01$). Eine niedrige Kappa-Statistik von 0,211 (statistisches Maß für die Interrater-Reliabilität von in der Regel zwei Beurteilern) bestätigt niedrige Sensitivitäten.		
Schlussfolgerung	ADA-Kriterien könnten zu insensitiv sein, um große Anteile von Personen mit Diabetes (und IGT/IFG) vor allem in Hochrisiko-Gruppen zu identifizieren.		

2hPG = Plasmaglukosewert nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, ADA = American Diabetes Association, BMI = Body mass index, FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), IFG = Gestörte Nüchtern glukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.12: Resnick et al. (2000)

American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)	
Fragestellung	Untersuchung von altersspezifischen Diabetesprävalenzschätzungen, einerseits aus den ADA-Kriterien, andererseits mittels OGTT. Es wurden zwei Gruppen einander gegenübergestellt: 1) laut ADA-Werten diagnostizierter DM bei FPG ≥ 126 mg/dl, laut älteren ADA-Kriterien bzw. WHO-Kriterien DM nicht diagnostiziert (FPG ≥ 140 mg/dl) 2) isolierte postprandiale Hyperglykämie – isolated postchallenge hyperglycemia IPH (FPG < 126 mg/dl und OGTT ≥ 200 mg/dl)
Tests	FPG als Teilmessung des OGTT, HbA1c (koronare Risikofaktoren: HDL- und LDL-Cholesterol, TG, BMI)
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	Vergleich der diagnostizierten Personen mittels FPG-Werten (Gruppe1) mit der IPH-Gruppe (Gruppe 2) allgemein und bezüglich des Alters. Vergleich der Ergebnisse mit HbA1c-Werten > 6 %
Studiendesign	Querschnittstudie (nicht explizit angegeben)
Land	Vereinigte Staaten von Amerika
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 2 844 Geschlecht: nicht beschrieben Alter: 40–74
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer und Teilnehmerinnen des NHANES III Survey (1994–1998), Einteilung in zwei Gruppen: 1) „ undiagnostizierter Diabetes “ laut Kriterien (140 mg/dl), aber Diagnose von Diabetes laut ADA-1997-Kriterien (FPG ≥ 126 mg/dl) bzw. späteren (1999) WHO-Kriterien 2) „ IPH “ isolierte postprandiale Hyperglykämie – isolated postchallenge hyperglycemia IPH (FPG < 126 mg/dl und OGTT ≥ 200 mg/dl)
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Angabe eines zuvor diagnostizierten Diabetes mellitus
Sponsoren	National Institute on Aging, and the Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolic Disease, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland

Ergebnisse	<p>Diabetes:</p> <p>In Summe hatten 179 Menschen „undiagnostizierten Diabetes“ und 125 Menschen IPH, wobei die Prävalenz für beide Gruppen mit dem Alter anstieg. Das Verhältnis undiagnostizierter Diabetes zu IPH sank mit steigendem Alter von 5,49 bei 40- bis 44-Jährigen auf 0,77 bei 70- bis 74-Jährigen, wo IPH den „undiagnostizierten Diabetes“ im Unterschied zu allen anderen Altersgruppen überstieg.</p> <p>HbA1c-Werte von > 6 % trafen auf 67 % der undiagnostizierten ADA-Diabetiker, 23 % der Personen mit IPH und 5 % der Nichtdiabetiker zu. Individuen mit IPH hatten bessere kardiovaskuläre Risikowerte (TG, BMI und HDL-Cholesterol) und HbA1c-Werte.</p> <p>ADA-Kriterien unterschätzen Diabetes im Vergleich zu WHO-Kriterien, vor allem mit steigendem Alter. Obwohl die meisten IPH-Fälle unter 50 Jahren mittels ADA-Kriterien identifiziert werden konnten, übertraf die Nichterkennungsrate bei den über 70-Jährigen 50 %.</p>
Schlussfolgerung	<p>ADA-Kriterien dürften laut Autoren trotz Unterschätzung von postprandialer Hyperglykämie, die mit wachsendem Alter verstärkt auftritt, effektiv sein bei der Identifikation von Individuen mit erhöhten koronaren Risikofaktoren (BMI und HDL-Cholesterol) wie auch einer Langzeitexposition gegenüber hyperglykämischen Zuständen.</p>

ADA = American Diabetes Association, BMI = Body mass index (kg/m^2), DM = Diabetes mellitus, FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, HDL = high density lipoprotein, n = Anzahl der Studienteilnehmer/innen, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, TG = Triglyzeride, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.13: DECODE study group (1999)

Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies	
Fragestellung	Analyse unterschiedlicher Screening-Strategien für Diabetes im Sinne eines Vergleichs von unterschiedlichen Nüchtern glukose-Werten mit dem OGTT.
Tests	FPG, 2hPG
Vergleichs- bzw. Objektivierungsmaß	ROC-Kurve, Sensitivitäts- und Spezifitätswerte
Studiendesign	Querschnittstudie, die Daten aus 20 Studien einbezieht (nicht explizit angegeben)
Land	Polen
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	n = 29.108 (47.396 inklusive isländischer Daten, die nicht für alle Vergleichsanalysen verwendet wurden) Geschlecht: 18.918 männlich(m) / 10.190 weiblich(w); isländische Daten: 8.881 m / 9.407 w Alter: 53,1 (± 11,1) m / 53,7 (± 11,8); isländische Daten: 52,2 (± 8,2) m / 53,7 (± 11,8) w BMI: 26,1 (± 3,4) m / 26,2 (± 4,9); isländische Daten: 25,7 (± 3,4) m / 26,2 (± 4,9) w kg/m ²
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Bei der Untersuchung der Unterschiedlichkeit der ADA-und WHO-Diagnosekriterien wurden nur Personen ohne zuvor diagnostizierten Diabetes eingeschlossen. Für die Datenanalyse bezüglich der Kategorien normal, IFG, IGT und Diabetes mellitus wurden alle Studien eingeschlossen, die einen 75-g-OGTT verwendeten (alle außer der isländischen Studie). Glukosewerte wurden je nach Blutprobe in die äquivalente Form umgerechnet.
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Nicht angegeben
Sponsor(en)	Novo Nordisk, Dänemark hat ein Forschungsstipendium für die Datenanalyse finanziert
Ergebnisse	Wenn ausschließlich FPG für die Diagnose von Diabetes herangezogen wird, werden 31 % der Diabeteskranken nicht erkannt. Diese Personen haben eine unauffällige Nüchtern glukose, aber eine diabetische postprandiale Glukose. Des Weiteren identifizieren IFG- und IGT-Kriterien nicht dieselben Personen. Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit Nüchtern glukosewerten im IFG-Bereich ist bestimmt durch ihre postprandialen Glukosewerte. In einem optimierten mehrstufigen Verfahren, in dem Personen mit FPG-Werten von mehr als 5,5 mmol/l und weniger als 7,0 mmol/l identifiziert werden, würden 46 % einen OGTT benötigen. Diese Strategie würde 93 % der Personen mit 2hPG ≥ 11,1 mmol/l (Diabetes anhand von 2hPG) und 69 % aller Personen mit IGT identifizieren.
Schlussfolgerung	Für die Diagnose von DMT2 sollte die Messung der 2hPG eingeschlossen werden.

2hPG = Glukosewert in Plasma nach zweistündiger Verdauung von 75 g Glukose, ADA = American Diabetes Association, BMI = Body mass index, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = Nüchtern glukose (fasting plasma glucose), IFG = Gestörte Nüchtern glukose (Impaired fasting glucose), IGT = Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance), n = Anzahl der Studienteilnehmerinnen/Teilnehmer, OGTT = Orale Glukosetoleranztest, WHO = Weltgesundheitsorganisation

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

8.3.3 Primärstudien zu Fragebögen und Risiko-Scores

Tabelle 8.14: Cabrera et al. (2008)

A simple clinical score for type 2 diabetes mellitus screening in the Canary Islands	
Fragestellung	Entwicklung eines in der klinischen Praxis einfach anzuwendenden Risiko-Scores für DMT2
Teilnehmer/Altersgruppe	6.237 Personen (mit und ohne diagnostiziertem DMT2); (3.589 Frauen, 2.648 Männer; Alter: 18–75)
Art des Screenings	2 Gruppen Gruppe 1: Entwicklung des Risiko-Scores (separat für w und m) Erhebung von: Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, positive Familienanamnese für DMT2, Schwangerschaftsdiabetes bzw. Geburt eines Kindes > 4 kg, Rauch- und Trinkgewohnheiten, Ausmaß an Bewegung. Bei 2x FPG-Messung ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl): DMT2 Gruppe 2: Validierung des Scores Optimaler Grenzwert definiert als derjenige, der einen NPV von mind. 99 % ergibt („kein Verdacht auf DMT2“ bei niedrigeren Werten, „Verdacht auf DMT2“ bei gleich hohen oder höheren Werten)
Ergebnisse	Score kann für Personen ≤ 54 Jahre (mit und ohne DMT2) verwendet werden: 99,4 % der 18- bis 24-Jährigen, 64,1 % der 35- bis 44-Jährigen und 14,6 % der 45- bis 54-Jährigen müssen bei einem Score von 100 Punkten nicht gescreent werden Blutdruckmessungen verändern die Aussagekraft des Risiko-Scores nicht und können weggelassen werden
Schlussfolgerung	Der Score sollte nur in der Population der Kanarischen Inseln Verwendung finden, da die hohe Prävalenz von Adipositas und DMT2 in dieser Population die Signifikanz der untersuchten Variablen erhöhen kann Die DMT2-Prävalenz ist invers mit dem negativen Vorhersagewert assoziiert.
Land	Spanien

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = Nüchternblutglukose (fasting plasma glucose), NPV =: negativer Vorhersagewert (negative predictive value)

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.15: Schulze et al. (2008)

Validierung des Deutschen Diabetes-Risiko-Scores mit metabolischen Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes	
Fragestellung	Untersuchung einer Assoziation des Deutschen Diabetes-Risiko-Scores (DRS) mit metabolischen Risikofaktoren von DMT2 an einer Zufallsstichprobe der EPIC-(„European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“-) Potsdam-Studie; Untersuchung der Effizienz des DRS zur Erkennung einer IFG (100–125 mg/dl).
Teilnehmer/Altersgruppe	27.548 Personen, Analyse von 2.223 Personen
Art des Screenings	Basisuntersuchung: anthropometrische Messungen, Fragebögen zur Ernährung (Menge und Häufigkeit des Nahrungsmittelverzehr) und zum Lebensstil (Familienstand, Bildungsstand, Alkoholkonsum), Interview zur Erhebung des Rauchverhaltens, der körperlichen Aktivität, medizinische Anamnese Blutabnahme (30 ml) bei 26.444 Teilnehmern Bestimmung von Glukose, HbA1c, Triglyzeriden, HDL-Cholesterin, hs-CRP, γ -Glutamyltransferase (γ -GT) bei 2.500 zufällig ausgewählten Teilnehmern Berechnung der Fünf-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit an Hand des DRS (300 Punkte entspricht 0,3 %; 400 = 0,8 %; 500 = 2,1 %; 600 = 5,7 % und 700 = 14,8 %)
Ergebnisse	Signifikante Korrelation von DRS und allen Biomarkern ($p < 0,001$) Konzentrationen von Glukose, HbA1c, Triglyzeriden, hs-CRP, γ -GT steigen mit höheren DRS-Punkten Konzentration von HDL-Cholesterin sinkt mit höheren DRS-Punkten (HDL-DRS-Korrelationen bei Frauen deutlicher als bei Männern) Signifikante Korrelation von Taillenumfang und allen Biomarkern Korrelation von Alter, Glukosekonzentration und HbA1c (unabhängig von anderen Risikofaktoren) Signifikante Korrelation von γ -GT sowie Verzehr von Fleisch und Vollkornbrot Für IFG: Sensitivität für 500-Punkte-DRS: 74 %, Spezifität: 71 %.
Schlussfolgerung	Zwischen DRS und metabolischen Risikofaktoren für DMT2 bestehen moderate Zusammenhänge. DRS eignet sich gut für ein IFG-Screening und als Grundlage für eine DMT2-Vorsorgeuntersuchung. Basierend auf DRS, ist ein hohes DMT2-Risiko nicht ident mit einer IFT. DRS-Verlaufskontrollen könnten für Risikoquantifizierung, Therapieentscheidung und Erfolgskontrolle von Präventionsprogrammen genutzt werden.
Land	Deutschland

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchternglukose.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.16: Bergmann et al. (2007)

A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität des FINDRISC (des Finnischen Diabetes-Risiko-Score) für ein DMT2-Screening und das Vorhersagen eines DMT2-Risikos bei 41- bis 79-Jährigen
Teilnehmer/Altersgruppe	552 Deutsche mit einer positiven DMT2-Familienanamnese
Art des Screenings	Modifizierter FINDRISC-Fragebogen (Score: 1–23): Alter, BMI, Taillenumfang, Blutdruckmedikation, schon einmal gemessener erhöhter Blutzucker, positive DMT2-Familienanamnese Zusätzlich erhobene Parameter: Übergewicht, Dyslipoproteinämie, demografische Daten, positive DMT2-Familienanamnese, Blutdruck, Puls, Größe, Gewicht, BMI, Taillen- und Hüftumfang, WHR, OGTT, Lipidwerte, HbA1c Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko oder Hyperglykämie erhalten Training hinsichtlich eines gesunden Lebensstils und/oder Bewegung bzw. medikamentöse Therapie Nach drei Jahren: erneuter OGTT
Ergebnisse	Studienbeginn DMT2-Diagnose bei 61 Patienten, IGT-Diagnose bei 306 Patienten IGT-Prävalenz: 77,3 % bei Männern, 62,6 % bei Frauen ($p > 0,001$) Nach drei Jahren: DMT2-Diagnose bei 77 Patienten, IFG oder IGT bei 235 Patienten IGT-Prävalenz: 67,2 % bei Männern, 52,2 % bei Frauen ($p = 0,001$) DMT2-Prävalenz steigt während des 3-jährigen Follow-ups um 2,8 % Studienbeginn: Diagnose von IGT, IFG oder DMT2 bei 367 Patienten (= FINDRISC-Score 8,18) Nach dreijähriger Intervention: Regression der Erkrankung bei 116 Patienten (= FINDRISC-Score 7,73), weder Veränderung noch Progression der Erkrankung bei 251 Patienten (= FINDRISC-Score 9,75) Es findet sich eine Assoziation zw. FINDRISC-Score und Krankheitsverlauf.
Schlussfolgerung	Der FINDRISC soll im Rahmen von Primärprävention als vorläufiges Screening-Werkzeug eingesetzt werden und ein FPG-Test oder OGTT bei Risikopersonen (laut Score) durchgeführt werden Interventionen greifen besser bei Personen mit niedrigerem FINDRISC-Score als bei solchen mit hohen Score-Werten. FINDRISC ist besser geeignet für eine Vorhersage eines DMT2-Risikos als für ein DMT2-Screening von asymptomatischen Personen.
Land	Deutschland

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, OGTT: oral glucose tolerance test, dt.: Orale Glukosetoleranztest, WHR = Waist hip ratio, dt.: Taille-Hüft-Verhältnis

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.17: Simmons et al. (2007)

Do simple questions about diet and physical activity help to identify those at risk of Type 2 diabetes?	
Fragestellung	Untersuchung der Effizienz von simplen Fragen zu Ernährung und Bewegung für ein DMT2-Screening unter Berücksichtigung von bekannten Risikofaktoren wie Alter, BMI etc.
Teilnehmer/Altersgruppe	Personen aus Allgemeinpraxen im Altern von 40 bis 79 Jahren
Art des Screenings	<p>Gesundenuntersuchung: Blutdruck, anthropometrische Daten, Bildungsstatus, sozioökonomischer Hintergrund, positive Familienanamnese für DM, Rauchen, Alkoholkonsum Fragebogen zu Ernährung und allgemeinen Gesundheitsfragen</p> <p>Diagnosestellung eines DMT2 aus Follow-up-Untersuchung, Register (der stationären und ambulanten Versorgung), Daten zur Verschreibung von Hyperglykämika, HbA1c > 7</p> <p>Stratifizierung und Randomisierung hinsichtlich der Inzidenz von DMT2 in zwei Gruppen Gruppe 1: Entwicklung des neuen RS Gruppe 2: Testung des RS</p>
Ergebnisse	<p>Teilnahme an der ersten Untersuchung: 25.633 Personen (33 % der Angesprochenen)</p> <p>Teilnahme an der zweiten Untersuchung: 15.028 Personen (58,6 %)</p> <p>HbA1c > 7 %: zeigt maximale Spezifität und Sensitivität für Identifizierung von DMT2 und Risiko für Nephropathie, Retinopathie sowie patholog. FBG und OGTT</p> <p>Personen, die ein oder mehrere Einheiten grünes Blattgemüse, „anderes“ Gemüse, frisches Obst und Vollkorn/Schwarzbrot pro Tag zu sich nehmen, haben ein 30 % geringeres Risiko für DMT2; bereits bestehende Risikoscores können durch solche Informationen nicht präzisiert werden.</p>
Schlussfolgerung	Die Erhebung der Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten kann dazu beitragen, das Risiko für DMT2, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs vorherzusagen. Solche Erhebungen sind eine größere Motivation zur Verhaltensmodifikation als die Durchführung biochemischer Tests
Land	Großbritannien

BMI = Body mass index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, RS = Risikoscore

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.18: Balkau et al. (2006)

Prescreening tools for diabetes and obesity-associated dyslipidaemia: comparing BMI, waist and waist hip ratio. The D.E.S.I.R. Study	
Fragestellung	Untersuchung der Effizienz der Bestimmung von BMI, Taillenumfang, WHR für die Identifizierung von Personen mit FPG \geq 7,0 mmol/l Vergleich der Sensitivität der Parameter mit den Diabetes-RS der ADA, Dänemarks, der Niederlanden und von Großbritannien
Teilnehmer/Altersgruppe	3.576 Personen (1.746 Männer, 1.830 Frauen, Alter: 40–64 Jahre) aus 10 Gesundheitszentren
Art des Screenings	Fragebogenerhebung (Rauchen, Alkohol, Bewegung) Befragung durch Arzt: positive Familienanamnese Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Geburt eines Kindes > 4 kg. Messung der FPG-Werte, Grenzwerte für Risikofaktoren BMI, Taillenumfang, WHR
Ergebnisse	FPG \geq 7,0 mmol/l bei 53 Männern (3 %) und 22 Frauen (1 %). Personen mit FPG \geq 7,0 mmol/l sind durchschnittl. 2 bis 3 Jahre älter, haben höhere Werte bei BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, WHR, werden häufiger auf Bluthochdruck behandelt (für alle $p > 0,001$), haben höhere Herzfrequenzen ($p > 0,002$), machen weniger Bewegung ($p > 0,04$), haben häufiger positive Familienanamnese für DMT2 ($p < 0,01$). Diabet. Männer weisen höheren Alkoholkonsum auf als Frauen ($p < 0,01$) Mehr Frauen mit Kinder mit > 4 kg Geburtsgewicht haben FPG \geq 7,0 mmol/l Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Sensitivität von BMI, Taillenumfang und WHR. Die Sensitivität erhöht sich nur wenig, wenn ein größerer Prozentsatz der Bevölkerung als die 30 % stärker übergewichtigen Personen gescreent wird Bei BMI von $\geq 27\text{kg/m}^2$ bei Männern und $\geq 26\text{kg/m}^2$ bei Frauen (bzw. einem Taillenumfang von ≥ 96 cm und ≥ 83 cm) sollte ein Screening durchgeführt werden Im Vergleich zu Diabetes-RS ist die Sensitivität eines Screenings der 30 % stärker übergewichtigen Personen unter Verwendung des BMI höher als der ADA-RS und der dänische RS.
Schlussfolgerung	RS hängen stark von der exakten Formulierung der Fragen und dem kulturellen Hintergrund ab. Für ein Diabetes-Screening ist v. a. die Sensitivität wichtig, da das Screening keinen Einfluss auf die Lebensqualität und keine psychologischen Auswirkungen hat.
Land	Frankreich

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchternplasma-glucose, RS = Risikoscore, WHR = Waist hip ratio, dt.: Taille-Hüft-Verhältnis

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.19: Tabelle: Harding et al. (2006)

Population impact of strategies for identifying groups at high risk of type 2 diabetes	
Fragestellung	Untersuchung der Effizienz eines Risiko-Scores, basierend auf Stratifikation der Population aufgrund von vier etablierten Risikofaktoren für ein DMT2-Screening
Teilnehmer/Altersgruppe	n = 23.665 Personen
Art des Screenings	Daten stammen aus der EPIC-Norfolk-Studie 4 Risikofaktoren: hohes Alter, positive Familienanamnese für DMT2, Bewegungsmangel, hoher BMI
Ergebnisse	Entwicklung eines DMT2 bei 608 Personen während zwölfjährigem Follow-up Personen mit DMT2 zeigen Tendenz, älter zu sein, stärker übergewichtig zu sein, weniger Bewegung zu machen, eher eine positive Familienanamnese für DMT2 zu haben und keinen Alkohol zu trinken Signifikante Assoziation zw. DMT2-Risiko und hohes Alter, positive Familienanamnese für DMT2 (der Eltern), Bewegungsmangel und hoher BMI, unabhängig von Geschlecht, Alkoholkonsum und Rauchen BMI ist der stärkste Risikofaktor (DMT2-kumulative Inzidenz über 12 Jahre bei Personen mit BMI ≥ 30 kg/m ² : fast 9 %) DMT2-Inzidenz (absolutes Risiko) bei Personen mit allen 4 Risikofaktoren: 20 %. Die Kombination von Alter ≥ 55 Jahre und BMI ≥ 30 kg/m ² ist ein stärkerer DMT2-Prädiktor als der Cambridge-Risiko-Score
Schlussfolgerung	Die meisten individuellen Risiko-Scores benötigen Informationen, die bei Arztbesuchen nicht routinemäßig erfasst werden. Die Einfachheit des präsentierten Scores macht eine Übertragung zwischen verschiedenen Populationen und Gesundheitssystemen möglich.
Land	Großbritannien

BMI = Body mass index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, EPIC = European Prospective Investigation of Cancer

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.20: Tabelle: Hariri et al. (2006)

Evaluation of family history as a risk factor and screening tool for detecting undiagnosed diabetes in a nationally representative survey population	
Fragestellung	Untersuchung der Effizienz einer dreistufigen Stratifizierung des familiären Risikos für DMT2 (allein oder in Kombination mit anderen Risikofaktoren) als Screening-Werkzeug
Teilnehmer/Altersgruppe	3.823 Studienteilnehmer
Art des Screenings	Daten stammen aus dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Interview: Alter, Einkommen, Bildungsstatus, Ethnizität, BMI, DMT2-Diagnose und positive Familienanamnese für DMT2 Einteilung in 3 Gruppen je nach familiärem Risiko: 1) Hohes Risiko (mindestens 2 Verwandte 1. Grades oder ein Verwandter 1. Grades und 2 Verwandte 2. Grades haben DMT2) 2) moderates Risiko (ein Verwandter 1. Grades und ein Verwandter 2. Grades oder ein Verwandter 1. Grades oder 2 Verwandte 2. Grades) 3) durchschnittliches Risiko (nur ein Verwandter 2. Grades von einer oder beiden Seiten der Familie oder keine positive Familienanamnese für DMT2) FPG-Messung
Ergebnisse	Bekannte DMT2-Diagnose bei 991 Personen (Prävalenz: 7 %) Neu diagnostizierter DMT2 (FPG \geq 126 mg/dl) bei 150 Personen (Prävalenz: 3 %) Ca. 50 % der Teilnehmer haben zumindest einen Verwandten mit DMT2: Personen mit neu diagnostiziertem DMT2: 59,3 %, Personen mit bekanntem DMT2: 75,8 % DMT2-Risiko: Hohes Risiko: 7 % Moderates Risiko: 23 % Durchschnittliches Risiko: 70 % Frauen, die Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen und Personen mit niedrigem Einkommen und Bildungsstatus sind eher in der Gruppe mit hohem bzw. moderatem Risiko Der Anteil an Kaukasiern (71 % der Gesamtpopulation) in der Hochrisikogruppe: 57 % Gesamtprävalenz von Übergewicht: 30 % (Gruppe mit moderatem Risiko: 37 %, Gruppe mit hohem Risiko 42 %) Die (bekannte) DMT2-Prävalenz ist assoziiert mit dem familiären Risikograd bei beiden Geschlechtern und mit allen Alters-, Ethnizitäts-, Einkommens-, Bildungs- und BMI-Kategorien. Die neu diagnostizierte DMT2-Prävalenz ist assoziiert mit dem familiären Risikograd bei beiden Geschlechtern sowie in allen Alters- und Einkommens-Kategorien sowie bei übergewichtigen Personen. Bei Zusammenfassung der Gruppen mit moderatem und hohem Risiko in eine Gruppe „erhöhtes Risiko“:

DMT2-Screening

	<p>Basierend auf einen einzelnen Risikofaktor höchste Spezifität für hohes familiäres Risiko (94 %), gefolgt von erhöhtem familiärem Risiko (73 %) und BMI > 25. Höchste Sensitivität für BMI (88 %), gefolgt von erhöhtem familiärem Risiko (48 %) und hohem familiärem Risiko (19 %)</p> <p>NPV: 99 % für Übergewicht, 98 % für erhöhtes, 97 % für hohes familiäres Risiko</p> <p>Kombination von hohem familiärem Risiko mit Übergewicht hat höhere Spezifität (97 %) als nur ein einzelner Risikofaktor</p>
Schlussfolgerung	<p>Die positive Familienanamnese für DMT2 ist ein starker Risikofaktor für diagnostizierten wie auch nicht erkannten DMT2, und die DMT2-Prävalenz ist direkt mit dem Ausmaß der DMT2-Familienanamnese der Population assoziiert (schwächerer Zusammenhang bei Personen mit unerkanntem DMT2).</p> <p>Da Personen mit bekanntem DMT2 sich eher nach Fällen von DMT2 in der Verwandtschaft erkundigen, wäre eine Aufklärung über das erhöhte Risiko und daher die Sinnhaftigkeit von diagnostischen Tests sinnvoll. Screening aufgrund von familiärem DM-Risiko hat eine höhere Spezifität als aufgrund von hohen BMI-Werten.</p>
Land	USA

BMI = Body mass index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, NPV = negative predictive value

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.21: Tabelle: Hariri et al. (2006)

Family history of type 2 diabetes: A population-based screening tool for prevention?	
Fragestellung	Jährliche Erhebung von Standpunkten und Verhalten hinsichtlich Gesundheit in den USA per Fragebogen
Teilnehmer/Altersgruppe	Fragebögen an 6.175 Personen 4.345 (70 %) nehmen an der Erhebung teil
Art des Screenings	<p>Fragebogen: DMT2-Diagnose, Übergewicht, positive Familienanamnese für DMT2, Befragung, für wie wichtig eine positive Familienanamnese für die eigene Gesundheit gehalten wird, ob jemals aktiv Informationen in der Verwandtschaft eingeholt wurden, nach persönlicher Risikoeinschätzung, nach Maßnahmen zur Risikoreduktion</p> <p>Einteilung in 3 Gruppen je nach familiärem Risiko:</p> <p>1) Hohes Risiko (mindestens 2 Verwandte 1. Grades oder ein Verwandter 1. Grades und 2 Verwandte 2. Grades haben DMT2)</p> <p>2) moderates Risiko (ein Verwandter 1. Grades und ein Verwandter 2. Grades oder ein Verwandter 1. Grades oder 2 Verwandte 2. Grades)</p> <p>3) durchschnittliches Risiko (nur ein Verwandter 2. Grades von einer oder beiden Seiten der Familie oder keine positive Familienanamnese für DMT2)</p>

DMT2-Screening

Ergebnisse	<p>Bekannte DMT2-Diagnose bei 452 Personen Hohes Risiko: 45,1 % Moderates Risiko: 27,7 % Durchschnittliches Risiko: 27,2 % Alter ≥ 35 Jahre bei 82,1 %, weibliches Geschlecht bei 56,7 %, Kaukasier zu 69,8 %, relativ guter Bildungsstatus bei 67,1 %, jährliches Einkommen > 25.000 US-Dollar bei 71,4 % Gradueller Anstieg der Prävalenz von DMT2 mit ansteigendem familiärem Risiko: durchschnittliches Risiko: 4,5 %, moderates Risiko: 15,0 %, hohes Risiko: 29,1 % Signifikanter Zusammenhang von DMT2-Risiko und fortgeschrittenem Alter, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit, niedrigem Einkommen und Bildungsstatus, Übergewicht Assoziation steigt mit steigendem familiärem Risiko bei allen Kategorien. Keine Assoziation bei Frauen, Alten, Übergewichtigen 96 % halten die Kenntnis ihrer positiven Familienanamnese für wichtig; 95 % stufen DMT2 als schwerwiegende Krankheit ein. Einschätzung des persönl. DMT2-Risikos: Gruppe 3: 14 % Gruppe 2: 36 % Gruppe 1: 51 % Wechsel zu risikoreduzierendem Verhalten: Gruppe 1: 49 %</p>
Schlussfolgerung	<p>Die Autoren stellen fest, dass ein moderates oder hohes familiäres Risiko für DMT2 73 % aller Diabetiker unter den Teilnehmern identifiziert; dahingegen können nur 40 % der Teilnehmer aufgrund von Übergewicht laut eigenen Angaben eruiert werden. Die Verwendung der positiven Familienanamnese in Kombination mit Übergewicht verdoppelt den positiven Vorhersagewert im Vergleich zur Verwendung eines dieser Risikofaktoren allein. Dies stellt eine substantielle Reduktion der falsch-positiven Werte für Screening dar. Die positive Familienanamnese gemeinsam mit dem Kriterium Übergewicht stellt also ein kostengünstiges, einfach zugängliches Screening-Instrument dar.</p>
Land	USA

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.22: Norberg et al. (2006)

A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed	
Fragestellung	<p>Erstellung eines für den klinischen Alltag einfach einzusetzenden Screening-Modells ohne Verwendung des OGTT für die Identifizierung von Personen mit hohem Risiko für DMT2. Untersuchung der Effektivität der Anwendung des neuen Grenzwertes für pathologische Nüchtern-Blutzucker-Konzentrationen von 5,6 mmol/l im Screening-Test im Vergleich zum ursprünglichen Grenzwert von 6,1 mmol/l</p>

DMT2-Screening

Teilnehmer/Altersgruppe	<p>33.336 Teilnehmer einer Gesundheitsumfrage an allgemeinmedizinischen Zentren (49 % der männlichen und 56 % der weiblichen Gesamtbevölkerung) und 6.088 Patienten mit diagnostiziertem DMT2 (Prävalenz: 4,7 %) im Rekrutierungszeitraum von 1989 bis 2001</p> <p>Für die statistischen Berechnungen herangezogen: 164 Patienten, die einen DMT2 entwickeln (medianer Zeitraum bis zur Diagnosestellung: 5,4 Jahre) und 304 alters- und geschlechtsmäßig vergleichbare Kontrollpersonen ohne DMT2</p>
Art des Screenings	<p>Modelle mit unterschiedlichen Risikokombinationen hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiv sowie negativ vorhersagendem Wert und Risikoverhältnis werden verglichen</p> <p>Methodisch: Messung des Nüchtern-Blutzucker-Spiegels, Messung der Kombination aus Nüchtern-Blutzucker-Spiegel und OGTT, Bestimmungen von HbA1c, BMI, Triglyzeriden, positive Familienanamnese für Diabetes</p> <p>Fragebögen bzgl. des psychosozialen Status, des Lebensstils, Bestimmung biomedizinischer Parameter</p>
Ergebnisse	<p>Screening-Modelle mit mindestens einem Risikokriterium</p> <p>Sensitivität von 0,9–0,96</p> <p>Spezifität von 0,43–0,57</p> <p>Positiv vorhersagender Wert von 8 %–9 %</p> <p>Screening-Modell, zusammengesetzt aus der Kombination Nüchternblutzucker-Wert $\geq 6,1$ mmol/l (gemessen im Kapillar-Plasma), HbA1c-Wert $\geq 4,7$ % und BMI ≥ 27 bei Männern bzw. ≥ 30 bei Frauen: Sensitivität: 0,66 %, bzw. 0,52 %; Spezifität: 0,93 % bzw. 0,97 %; positiv vorhersagender Wert: 32 % bzw. 46 %</p> <p>Inkludierung der Familienanamnese von Verwandten ersten Grades, Bestimmung der Triglyzerid-Werte oder Durchführung eines OGTT bringt keine Verbesserung der Aussagekraft des Modells</p> <p>Grenzwert von 6,1 mmol/l Nüchternblutzucker ist besser geeignet als der von der ADA empfohlene neue Grenzwert von 5,6 mmol/l (da keine Zunahme der Rate der Risikopersonen, allerdings Abnahme des positiv vorhersagenden Wertes)</p>
Schlussfolgerung	<p>Die kombinierte Messung von Nüchternblutzucker-Spiegel von $\geq 6,1$ mmol/l, HbA1c-Wert $\geq 4,7$ % und BMI ≥ 27 bei Männern und ≥ 30 bei Frauen ist ein effektives Screening-Modell für Diabetes Typ 2 für die tägliche klinische Routinepraxis. OGTT oder Familienanamnese für Diabetes sind in diesem Modell nicht notwendig.</p>
Land	Schweden

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.23: Rathman et al. (2005)

Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes. The KORA Survey 2000	
Fragestellung	Vergleich unterschiedl. DM-Screening-Fragebögen und multivariater Risiko-Scores in der KORA-Erhebung
Teilnehmer/Altersgruppe	1.653 (62 %) von 2.656 Personen im Alter von 55 bis 74 Jahren OGTT bei 1.353 Personen
Art des Screenings	Diagnosekriterien folgen den WHO (1999)-Kriterien. Messung von Größe, Gewicht, Taillenumfang, Blutdruck; Interview: Krankenanamnese, Bewegungs- und Ernährungsverhalten, Alkohol-, Zigarettenkonsum, Medikation (u. a. blutdrucksenkende Mittel, Steroide) Verwendung von 4 publizierten Fragebögen oder Risiko-Scores: USA (Stern et al.), Finnland (Lindström und Tuomi-lehto), Rotterdam (Baan et al.), Cambridge (Griffin et al.) Unterschiedl. Patienten-Charakteristika in Originalstudien und KORA-Datenset (KORA: jünger, weniger adipös, weniger blutdrucksenkende Mittel)
Ergebnisse	Prävalenz von nicht erkanntem DMT2: 9 % Patienten mit nicht erkanntem DMT2: älter, adipöser, höheres kardiovaskuläres Risikoprofil Sensitivität und Spezifität niedriger als in den Originalarbeiten, nur der finnische Risiko-Score hat, angewandt auf das KORA-Datenset, eine genügend hohe Sensitivität, allerdings auf Kosten einer niedrigen Spezifität (43 %). NPV (aller Scores): zw. 94 % und 98 % Assoziation von unerkanntem DMT2 mit abdominalem Übergewicht, positive Familienanamnese für DM, Blutdruck, Rauchen und Bewegung
Schlussfolgerung	Risiko-Fragebögen sind schlecht auf andere Populationen übertragbar (v. a. blutdrucksenkende Mittel und Rauchgewohnheiten). Die Verwendung von Fragebögen als erster Schritt in einem stufenweisen Screening kann das Bewusstsein für DMT2 erhöhen und dazu dienen, nicht erkannten DMT2 mit einer > 90%igen Wahrscheinlichkeit auszuschließen
Land	Deutschland

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, KORA = Cooperative Health Research in the Region of Augsburg,
NPV = negative predictive value

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.24: Saaristo et al. (2005)

Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome	
Fragestellung	Evaluierung der Effektivität des finnischen Diabetes-RS als Screening-Instrument für unerkannten DMT2, für unentdeckte IGT und unentdecktes metabolisches Syndrom in der Allgemeinbevölkerung
Teilnehmer/Altersgruppe	4.622 Personen OGTT bei 3.092 Personen (67 %)
Art des Screenings	FINDRISC (0–26): Fragebogen mit 8 Fragen und Antwortkategorien Von 3.092 Personen mit OGTT füllen 2.640 (85 %) den FINDRISC-Fragebogen aus Fehlende Daten werden im Rahmen einer klinischen Untersuchung erfasst Analyse bei 2.966 Personen
Ergebnisse	Fehlende Daten: zu BMI (n = 271; 9 %), zu Taillenumfang (n = 286; 9 %) DMT2-Prävalenz: 11,6 % (Männer), 6,4 % (Frauen) IGT: 50,6 % (Männer), 33,3 % (Frauen) bei RS ≥ 15: DMT2-Prävalenz: 30 % (Männer), 16 % (Frauen); IGT: 74 % (Männer), 58 % (Frauen) RS mit Schwellenwert 11 identifiziert unerkannte DMT2 mit einer Sensitivität von 66 % bei Männern und 70 % bei Frauen Bei einem RS von 11 müssten 12 % der Männer und 15 % der Frauen mittels OGTT gescreent werden Bei allen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (mit Ausnahme von Gesamtcholesterol) ist eine starke und direkte Assoziation mit dem FINDRISC-Score festzustellen. Aufklärung hinsichtlich eines gesunden Lebensstils bei Personen mit RS-Werten zw. 7 und 14 RS ≥ 15: OGTT und intensivere Interventionen
Schlussfolgerung	Der FINDRISC ist ein einfaches Risiko-Bestimmungsinstrument, das keiner Labortests oder klinischen Messungen bedarf. Die große Anzahl fehlender Angaben zu BMI und Taillenumfang stellt den Wert des Fragebogens infrage. Der Score sollte vor dem Einsatz in der jeweiligen ethnischen Gruppe validiert werden.
Land	Finnland

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, RS = Risiko-Score

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.25: Park et al. (2002)

The performance of a risk score in predicting undiagnosed hyperglycemia	
Fragestellung	Evaluierung der Effektivität des Cambridge RS in einer großen Kohorte der EPIC-Norfolk-Studie
Teilnehmer/Altersgruppe	6.567 Personen im Alter von 39 bis 78 Jahren
Art des Screenings	RS: Alter, Geschlecht, Steroide, blutdrucksenkende Mittel, Rauchen, positive Familienanamnese für DMT2, BMI Schätzung der Effizienz durch Weglassen verschiedener Variablen (positive Familienanamnese, positive Familienanamnese + Rauchen, positive Familienanamnese + BMI, positive Familienanamnese + BMI + Rauchen)
Ergebnisse	Hyperglykämie (HbA1c ≥ 7 %) bei 84 Personen (1,3 %) Assoziation von Hyperglykämie und Alter, Hüftumfang, BMI, positive Familienanamnese, Rauchen (p < 0,01) Spezifität: 78 % Sensitivität: 51 % Bei Steigerung des Schwellenwertes für HbA1c auf 6,5 %: Steigerung der Personen mit Hyperglykämie auf 203 (3,1 %), bei HbA1c ≥ 6 % auf 841 (12,8 %) Fehlen von Variablen verändert nicht die Effizienz des RS
Schlussfolgerung	Da der präsentierte RS auf bereits vorhandenen Patienteninformationen basiert, ermöglicht er eine Stratifizierung einer Praxispopulation, um Hochrisiko-Personen diagnostisch zu testen. Fehlende Daten verändern die Effizienz des RS nicht; ethische Unterschiede in Populationen beeinflussen die Effizienz des RS.
Land	Großbritannien

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, EPIC = European Prospective Investigation of Cancer, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, RS = Risiko-Score

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.26: Spijkerman et al. (2002a)

What is the risk of mortality for people who are screened positive in a diabetes screening programme but who do not have diabetes on biochemical testing? Diabetes screening programmes from a public health perspective	
Fragestellung	Evaluierung der Effizienz eines bevölkerungsdeckenden Zwei-Stufen-Screening-Programms und des kardiovaskulären Risikoprofil der dabei identifizierten Diabetespatienten
Teilnehmer/Altersgruppe	Alle Einwohner im Alter von 50 bis 75 Jahren (n = 11.679) in einer Region in den Niederlanden
Art des Screenings	Fragebogen (SRQ): Alter, Geschlecht, BMI, positive Familienanamnese für DM, häufiges Durstgefühl, Einnahme blutdrucksenkender Mittel, Kurzatmigkeit, Hinken, Radfahren Kapillärer Nüchtern-Glukosewert, OGTT Erinnerungsschreiben nach 6 Wochen Schwellenwert von 6 zeigt optimale Sensitivität (66 %) und Spezifität (70 %) für DMT2 SRQ-Score > 6: FPG-Messung FPG > 5,5 und ≤ 8,5 mmol/l: OGTT Patienten mit DMT2: HbA1c, Glukose, Blutfette, Blutdruck, anthropometrische Daten
Ergebnisse	Response-Rate: 78 % SRQ-Score bei 7.736 Personen Score > 6 bei 3.301 FPG > 5,5 mmol/l bei 570 (von 2.885) DMT2-Diagnose bei 217 Dyslipidämie bei 173 erhöhte Blutfette und erhöhter Blutdruck bei 70 %
Schlussfolgerung	Da der SRQ BMI und kardiovaskuläre Parameter inkludiert, werden Personen mit ungünstigem kardiovaskulärem Risikoprofil selektiert. Ein stufenweises Screening-Verfahren ist eine sinnvolle und praktische Methode, da zur Identifikation des Großteils der Diabetiker kein OGTT notwendig ist. Ergebnisse unterschiedl. Screening-Studien sollten nicht verglichen werden wegen unterschiedl. DMT2-Prävalenz, unterschiedl. Qualität der Gesundheitsversorgung, routinemäßiger Erkennung von DMT2 und Teilnahmeraten. Zukünftige Studien sind gefordert mit Quantifizierung des möglichen Nutzens einer frühen Erkennung und Behandlung von DMT2.
Land	Niederlande

BMI = Body mass index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchternglukose, SRQ = Symptom Risk Questionnaire

Tabelle 8.27: Spijkerman et al.(2002b)

Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile	
Fragestellung	Evaluierung der Effizienz des Cambridge CRS, basierend auf Daten aus der „The Hoorn“-Studie
Teilnehmer/Altersgruppe	2.387 Personen
Art des Screenings	CRS: Alter, Geschlecht, blutdrucksenkende Medikation, Steroide, positive Familienanamnese für DM, BMI, Rauchen Blutzucker-Werte, Follow-up, OGTT, klinische Untersuchung (medizinischer Fragebogen, anthropometrische Messungen) CRS wurde in einer früheren Studie validiert (Sensitivität: 77,3 %; Spezifität: 72,0 % bei Verwendung eines Schwellenwertes von 0,199
Ergebnisse	Sensitivität des CRS: 73 % Spezifität: 52 % Ca. 50 % der Personen haben einen hohen Risiko-Score: davon sind 1.037 falsch-positiv, 113 Personen richtig-positiv Personen mit niedrigem Risiko-Score: 1.106 richtig-negativ, 41 falsch-negativ Falsch-negative Studienteilnehmer sind signifikant jünger, eher weiblich, haben signifikant niedrigeres Gewicht, BMI und WHR als die richtig-positiven Teilnehmer Falsch-positive Personen sind älter, stärker übergewichtig, mehr Raucher, nehmen mehr blut-drucksenkende Mittel ein als die Negativ-Gruppen Relatives Risiko zu versterben ist am höchsten in der richtig-positiven Gruppe, aber Überlebenschance ist in der richtig-positiven Gruppe vergleichbar mit der in der falsch-positiven Gruppe. Mortalitätsrisiko ist in diesen beiden Gruppen signifikant höher als in der richtig-negativen Gruppe.
Schlussfolgerung	CRS identifiziert Personen, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen, unabhängig davon, ob sie aufgrund biochemischer Tests mit DMT2 diagnostiziert werden. Interventionen sind daher in der gesamten Positiv-Gruppe sinnvoll und nicht nur in der relativ kleinen Gruppe derjenigen, in denen eine erhöhte Glukosekonzentration gemessen wird.
Land	Niederlande

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, CRS = Cambridge Risiko-Score

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.28: Griffin et al. (2000)

Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice	
Fragestellung	Evaluierung eines DMT2-Screening-Risiko-Scores, basierend auf routinemäßig erhobenen Daten
Teilnehmer/Altersgruppe	1.077 Personen, Alter: 40–64 Jahre, ohne vorbekannten DMT2
Art des Screenings	zweistufiges Studiendesign Klinische Untersuchung, OGTT, Fragebogen bzgl. Lebensstil Risiko-Score wird an Hand eines Regressionsmodells erstellt (nur signifikante Parameter werden stufenweise nach dem Grad der Assoziation mit DMT2 in das Modell eingeordnet) Stufe 2: Validierung des Scores an einer unabhängigen randomisierten Personengruppe aus der Allgemeinbevölkerung
Ergebnisse	Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von neu diagnostiziertem DMT2: 4,46 % Ausschlaggebende Parameter: Alter, Geschlecht, BMI, steroidale Medikation, blutdrucksenkende Medikation, positive Familienanamnese für DMT2, Rauchen Personen mit normalem OGTT: Tendenz zu jüngerem Alter, weniger Übergewichtigkeit, geringerem Bedarf an Blutdruckmedikation Spezifität: 72 %, Sensitivität: 77 %, Likelihood ratio: 2,76 %, Fläche unter der Kurve: 80 % (KI: 68–91 %) Je nach Grenzwert ergibt sich eine 30- bis 40%ige Wahrscheinlichkeit für ein pathologisches Testresultat und eine 11%ige Wahrscheinlichkeit für unerkannten DMT2 Diese Case-finding-Strategie führt zur Aufdeckung von 85 % aller Personen mit DMT2 in einem Fünf-Jahres-Zeitraum
Schlussfolgerung	Die Identifizierung von Risikopatienten für DMT2 ist leicht möglich unter Verwendung eines Scores, der aus routinemäßig erhobenen Daten aus der Allgemeinpraxis besteht. Dieses gezielte Screening ist effizienter als biochemische Screening-Tests und führt in Kombination mit Nüchternblutzuckerwert-Messung (auf Basis der Ergebnisse des Screening-Scores) zur frühen Identifizierung und effizienten Behandlung von Patienten mit DMT2.
Land	Großbritannien

BMI = Body mass index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

8.3.4 Primärstudien zur Effektivität von Screenings

Tabelle 8.29: Janssen et al. (2007)

Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study	
Fragestellung	Evaluierung der Ausbeute eines DMT2-Screenings auf Populationsebene Vergleich eines drei- und vierstufigen Screening-Modells
Teilnehmer/Altersgruppe	Eingeladen: 56.978 Personen 50–70 Jahre
Art des Screenings	Modifizierte Version des SRQ-Fragebogen-Risiko-Scores der Hoorn-Studie: Alter, Geschlecht, BMI, positive Familienanamnese, häufiger Durst, blutdrucksenkende Mittel, Kurzatmigkeit Score: 0–29 Dreistufiges Screening: 1. Einladung mit Fragebogen 2. Score ≥ 6 : FBG 3. FPG $\geq 6,0$ mmol/l: OGTT Vierstufiges Screening: 1. Einladung mit Fragebogen 2. Score ≥ 4 : RBG 3. RBG $\geq 5,5$ mmol/l FBG 4. FPG $> 6,0$ mmol/l und RBG $< 11,1$ mmol/l: OGTT
Ergebnisse	Response-Rate: Vierstufiges Screening: FPG: 37,7 %, FBG: 80,9 %, OGTT: 75,9 % zweiter OGTT: 72,7 % Dreistufiges Screening: FPG: 24,7 %, OGTT: 81,2 % DMT2: 1 % (586 von 56.978) der eingeladenen Personen; beide Screening-Modelle ähnliche Ausbeute Epidemiologischer DM: 0,4 % (n = 222) IFG und IGT: 1,8 % (n = 1011).
Schlussfolgerung	Die Ausbeute eines Screenings auf Populationsebene ist in den Niederlanden niedrig. Case-finding könnte besser geeignet sein, um unerkannte DMT2-Patienten zu identifizieren.
Land	SW der Niederlande

BMI = Body-Mass-Index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchternblutglukose, OGTT: oral glucose tolerance test, dt.: Orale Glukosetoleranztest, RBG = random blood glucose, dt.: gelegentlichesblutzucker. SRQ = Symptom Risk Questionnaire, dt.: Fragebogen zu Symptomen und Risiko

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.30: Cogneau et al. (2006)

Assessment of diabetes screening by general practitioners in France: the EPIDIA study	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität eines DMT2-Screenings mittels FPG und der Häufigkeit von nicht erkanntem DM bei Hochrisikopatienten in Allgemeinpraxen in Frankreich.
Teilnehmer/Altersgruppe	5.950 Personen (49 % Männer) Risikofaktoren: Alter \geq 40 bei 92 % Übergewicht bei 59 % Bluthochdruck bei 48 % Dyslipidämie bei 37 % Ø Anzahl Risikofaktoren bei Personen < 40: 2,2; bei Personen > 40: 2,8
Art des Screenings	FPG
Ergebnisse	Patienten mit FPG-Messung im letzten Jahr (75 %) sind älter, weisen mehr Risikofaktoren auf, sind weniger übergewichtig, haben seltener positive Familienanamnesen für DM Von 1.499 Patienten mit hohem Risikopotenzial ohne FPG-Messung im letzten Jahr wird bei 1.313 ein FPG durchgeführt: DMT2 bei 2,7 %, IFG bei 22 % (29 % der Männer und 17 % der Frauen).
Schlussfolgerung	Da FPG bei Risikopatienten häufig gemessen wird, ist der Anteil an unerkanntem DMT2 niedrig (0,67 %). Ein gezieltes Screening bei älteren Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor, z. B. BMI \geq 27 kg/m ² , wird empfohlen.
Land	Frankreich

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.31: Hersberger et al. (2006)

Sequential screening for diabetes – evaluation of a campaign in Swiss community pharmacies										
Fragestellung	Entwicklung eines stufenweisen Screenings und Evaluierung des Konzepts in einer Screening-Kampagne in Apotheken									
Teilnehmer/Altersgruppe	ADA-Fragebogen: 78.828 Personen; Apotheken-Fragebogen: 96.692; CBG: 91.082; Evaluierung der Veränderungswilligkeit hinsichtlich Ernährung und Bewegungsverhalten: 68.691 Ø Alter: 60,9 Jahre									
Art des Screenings	ADA-Fragebogen: Alter > 45 Jahre; BMI ≥ 25 kg/m ² ; Blutdruck ≥ 140/90 mm Hg; positive Familienanamnese; Bewegungsmangel; Geburt eines Kindes > 4 kg; Apotheken-Fragebogen; CBG; Überweisung zum Hausarzt und/oder Beratung hinsichtlich Lebensstiländerungen.									
Ergebnisse	<p>Response-Rate: 64,4 % der eingeladenen Apotheken 12,8 % der Hausärzte geben Feedback 2,4 % der Population der deutschsprachigen Schweiz 6.396 (6,9 %) Personen mit Verdacht auf DMT2 werden identifiziert. Häufigste Risikofaktoren: Übergewicht, Bewegungsmangel ≥ 2 Risikofaktoren: 50,2 % der Männer, 37,4 % der Frauen.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADA-Risiko-Score (Schwellenwert: 10 Punkte)</td> <td>76 %</td> <td>45 %</td> </tr> <tr> <td>Apotheken-Fragebogen (2 Risikofaktoren)</td> <td>92 %</td> <td>23 %</td> </tr> </tbody> </table>		Sensitivität	Spezifität	ADA-Risiko-Score (Schwellenwert: 10 Punkte)	76 %	45 %	Apotheken-Fragebogen (2 Risikofaktoren)	92 %	23 %
		Sensitivität	Spezifität							
	ADA-Risiko-Score (Schwellenwert: 10 Punkte)	76 %	45 %							
Apotheken-Fragebogen (2 Risikofaktoren)	92 %	23 %								
<p>Veränderungswilligkeit (Männer/Frauen) hinsichtlich Bewegung: 61,7 %/ 60,5 % 5 Portionen Obst/Gemüse pro Tag: 36,5 %/44,7 % Fettreduktion in der Nahrung: 41,3 %/53,3 %</p>										
Schlussfolgerung	Die Durchführung eines stufenweisen Screening-Modells in Apotheken kann weiterempfohlen werden. 71,5 % der Screening-Teilnehmer weisen mindestens 2 Risikofaktoren auf. Beratung hinsichtlich Lebensstiländerungen ist daher ein essenzieller Teil jedes Screenings.									
Land	Deutschsprachige Schweiz									

ADA = American Diabetes Association, dt.: Amerikanische Diabetesgesellschaft, BMI = Body-Mass-Index (kg/m²).

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.32: Scherbaum *et al.* (2006)

Nachweis eines bisher unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 mittels Risikofragebogen	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität eines DMT2-, IGT- und IFG-Screenings mittels Fragebogenaktion per Post
Teilnehmer/Altersgruppe	Von 58.254 Versicherten retournieren 21.218 den Risikofragebogen und werden zum Screening aufgerufen; 4.314 werden in die Analyse einbezogen.
Art des Screenings	FPG-Messung und gegebenenfalls OGTT
Ergebnisse	DMT2, IGT oder IFG bei 49,1 % DMT2 bei 4,5 % (0,33 % der Ausgangspopulation) Das Ergebnis entspricht nicht dem zu erwartenden Anteil an Diabetes-Fällen in der Bevölkerung.
Schlussfolgerung	Eine Fragebogenaktion per Post als einzige Screening-Maßnahme zur Frühdiagnose des DMT2 auf Populations-ebene ist nicht ausreichend. Die Autoren fordern spezielle Motivationssysteme für die regelmäßige Teilnahme an der hausärztlichen Vorsorgeuntersuchung v. a. für sozial schwache Gruppen und Risikogruppen.
Land	Deutschland

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.33: SeSene *et al.* (2006)

Feasibility of multiparametric screening for glucose tolerance	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität von „artificial neural networks“ (aNN) und multivariaten logistischen Regressions-(MLR-) Modellen zur Identifizierung von Personen, die einen OGTT benötigen
Teilnehmer/Altersgruppe	407 Personen (Alter: 16–75 Jahre)
Art des Screenings	Erhobene Parameter: Alter, Geschlecht, Familienanamnese für DM, oder FPG; Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang; Blutdruck, Gesamtcholesterol, HDL-Cholesterol, Triglyzeride, Harnsäure; Nierenfunktion (Kreatinine, Harn-Stickstoff); Leberenzyme (Serum-Alanin-Aminotransferase, Serum-Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, Gesamt-Alkalin-Phosphatase) OGTT bei basaler Glukose <7,8 mmol/l Einteilung in 3 Studiengruppen
Ergebnisse	Von den 407 Patienten werden 113 aufgrund der OGTT-Ergebnisse mit DMT2 diagnostiziert, 68 von ihnen haben einen FPG-Wert ≥ 7 mmol/l, 45 < 7 mmol/l. Unter den restlichen IGT bei 294 Personen, IFG bei 20 Personen Prädiktive Risikofaktoren: Alter ≥ 50 Jahre, BMI ≥ 35 kg/m ² , Bluthochdruck, Gesamt-ALP-Aktivität ≥ 260 IU/L,

DMT2-Screening

	<p>ALT \geq 40 IU/L, Serumkreatinin \geq 106 $\mu\text{mol/l}$, Harnsäure \geq 268 $\mu\text{mol/l}$, FPG \geq 6 mmol/l und DMT2 bei einem Verwandten ersten Grades</p> <p>MLR-Sensitivität: 89 % MLR-Spezifität: 97 % aNN-Sensitivität: 92 % aNN-Spezifität: 74 %</p> <p>Übereinstimmung zwischen beiden Analysen ($p < 0,0005$). Follow-up: DM-Inzidenz höher bei falsch-positiven Personen als bei richtig-negativen Personen ($p < 0,0001$) aNN identifiziert übergewichtige Personen mit hohem Risiko für DM FPG-Sensitivität (Schwellenwert: 7 mmol/l) sinkt bei übergewichtigen Personen auf 56 % (versus 70 % in der Allgemeinbevölkerung) Bei BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ ist ein DM-Screening sinnvoll</p>
Schlussfolgerung	Der präsentierte Algorithmus ist nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Die Verwendung von MLR und aNN könnte jedoch den Nutzen klinischer Parameter und Laborparameter stark erhöhen und zur Identifizierung von Personen dienen, die keinen OGTT benötigen.
Land	Italien

BMI = Body-Mass-Index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose. IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.34: Franciosi et al. (2005)

Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher DMT2-Screening-Strategien
Teilnehmer/Altersgruppe	1.377 Personen zwischen 55 und 75 Jahren mit mind. einem kv Risikofaktor (positive Familienanamnese für verfrühte kv Ereignisse, Bluthochdruck, Dyslipidämie, linke ventrikuläre Hypertrophie, Rauchen) und ohne Vorgeschichte von kv Ereignissen
Art des Screenings	Diabetes-Risiko-Score-Fragebogen (DRS; 0–20 Punkte, Schwellenwert 9 bezeichnet Personen mit erhöhtem DMT2-Risiko), OGTT
Ergebnisse	<p>Glukosetoleranzstörung bei 54,9 % der Patienten</p> <p>Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt tendenziell mit steigenden DRS-Werten</p> <p>DRS-Grenzwert von 9 zeigt eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 41 % für die Feststellung von DMT2</p> <p>FBG von $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$ zeigt eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 68 %</p> <p>FBG von $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ zeigt eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 38 %</p>

DMT2-Screening

	<p>Kombination von FBG $\geq 6,1$ mmol/l und DRS zeigt eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 78 %</p> <p>Kombination von FBG $\geq 5,6$ mmol/l und DRS zeigt eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 59 %</p> <p>DRS mit anschließendem FBG (wenn DRS ≥ 9) und anschließendem OGTT (wenn FBG $\geq 5,6$ mmol/l) zeigt eine Sensitivität von 83 % für die Feststellung von DMT2 und eine von 57 % für die Feststellung von IGT (entspricht FBG bei 64 % und OGTT bei 38 % der Personen)</p> <p>FBG bei 100 % der Personen und anschließendem OGTT (wenn FBG $\geq 5,6$ mmol/l) zeigen eine Sensitivität von 97 % für die Feststellung von DMT2 und eine von 78 % für die Feststellung von IGT (entspricht OGTT bei 56 % der Personen)</p>
Schlussfolgerung	DRS ist eine valide und billige Alternative zum FBG, insbesondere für opportunistisches Screening
Land	Italien

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, kv = kardiovaskulär.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.35: George et al. (2005)

Screening for type 2 diabetes in the accident and emergency department	
Fragestellung	Untersuchung der Prävalenz von DMT2 und der Effektivität eines DMT2-Screenings bei Patienten > 40 Jahre einer innerstädtischen Notfallaufnahme
Teilnehmer/Altersgruppe	500 Patienten > 40 Jahre
Art des Screenings	Fragebogen zu Gewicht, Größe, BMI Bei rCBG > 7.0 mmol/l: Durchführung von zwei FPG-Tests (Diagnose von DMT2, wenn FPG $\geq 7,0$ mmol/l plus osmotische Symptome) Informationsgespräch Überweisung an den Hausarzt
Ergebnisse	Prävalenz von DMT2: 17,2 % (14,6 % vorbekannt, 2,6 % Neudiagnosen), IFG: 1,6 % Von 13 Personen mit DMT2 weisen 11 mind. einen Risikofaktor auf: BMI > 25 kg/m ² , afrikanischer Abstammung oder Minorität; positive Familienanamnese für DMT2 ersten Grades. Sensitivität und Spezifität des präsentierten Screening-Modells (für unbekanntes DMT2 bei mind. einem RF): Sensitivität: 84 %, Spezifität: 26 %
Schlussfolgerung	Mit der präsentierten Screening-Methode können 539 (95 % KI: 249–828) neue DMT2-Fälle pro Jahr identifiziert werden
Land	Großbritannien

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, rCBG = random capillary blood glucose, dt.: kapillärer Gelegenheitsblutzucker

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.36: Colagiuri et al. (2004)

Screening for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Metabolism	
Fragestellung	Evaluierung der Effektivität des australischen Screening-Protokolls und von Variationen des Protokolls für die Identifizierung von Personen mit unerkanntem DMT2 bzw. von Personen mit IGT oder IFG
Teilnehmer/Altersgruppe	10.508 Personen \geq 25 Jahre mindestens 1 Risikofaktor bei 5.604 (43,4 %) (daher Indikation für FPG) FPG 5,5–6,9 mmol/l bei 2.671 (20,7 %) (daher Indikation für OGTT)
Art des Screenings	Fragebogen-Risiko-Score: Alter \geq 55 Jahre Alter \geq 45 Jahre mit einem od. mehreren der folgenden Risikofaktoren: Übergewicht (BMI \geq 30 kg/m ²), Verwandter ersten Grades mit DMT2, Bluthochdruck Aborigines oder Torres-Strait-Inseln-Bewohner \geq 35 Jahre Personen von nicht englischsprachigen Hochrisiko-Gruppen \geq 35 Jahre Personen mit IGT oder IFG Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen Frauen mit früherem Schwangerschaftsdiabetes Frauen mit polyzystischem Ovarien-Syndrom mit Übergewicht Austral. Screening-Protokoll: 1. opportunistische Evaluierung von Risikofaktoren: Interview 2. FPG, wenn \geq 1 Risikofaktor, biomedizinische Untersuchung (Größe, Gewicht, Blutdruck, BMI, Blutfette, HbA1c) 3a FPG $<$ 5,5 \rightarrow 4a neuer Test in 3 Jahren 3b FPG 5,5–6,9 \rightarrow 4b OGTT 3c FPG \geq 7,0 \rightarrow 4c Diagnose-Bestätigung
Ergebnisse	Häufigste Risikofaktoren: Alter \geq 55 (71,5 %) bzw. (24,2 %) Alter 45–54 Jahre und BMI \geq 30 kg/m ² , Bluthochdruck oder positive Familienanamnese 86,9 % aller Personen mit neu diagnostiziertem DMT2 können über diese Faktoren identifiziert werden. Sensitivität des Protokolls: 79,9 % Spezifität: 79,9 % PPV: 13,7 % Screening nur über Risikofaktoren: Sensitivität: 87,4 %, Spezifität: 58,4 % IGT: 1.372 Personen (11,0 %) IFG: 642 (5,9 %) Sensitivität 51,9 %, Spezifität: 86,7 %

DMT2-Screening

Schlussfolgerung	Das australische Screening-Protokoll ist gut geeignet, Personen mit unerkanntem DMT2 zu erkennen. 8 von 10 Diabetikern, 5 von 10 Personen mit IGT, 7 von 10 Personen mit IFG können identifiziert werden. NNS ist 32, 4 von 10 gescreenten benötigen FPG, 1 in 5 OGTT.
Land	Australien

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, PPV = positive predictive value

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.37: Christensen et al. (2004)

Population-based stepwise screening for unrecognized Type 2 diabetes is ineffective in general practice despite reliable algorithms	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität eines stufenweisen Screening-Programms
Teilnehmer/Altersgruppe	60.926 Personen (Alter: 40–69 Jahren) aus 88 Allgemeinpraxen erhalten Fragebogen per Post, 11.263 Personen kommen zum Screening-Test
Art des Screenings	Basierend auf dem Dänischen Risiko-Score (INTER99-Studie; von 0 bis 14 Punkten) Jeder Screening-Schritt unterteilt die Studienteilnehmer in Gruppen mit hohem bzw. niedrigem Risiko Fragebogen per Post (Geschlecht, Alter, frühere, revidierte DMT2-Diagnose, DMT2 in der Familie, Bluthochdruck, BMI (kg/m ²), Bewegung) Bei Score von ≥ 5: Bestimmung von HbA1c- und RBG-Werten Bei Werten von RBG ≥ 5,5 mmol/l oder HbA1c ≥ 6,1 %: FBG-Messung Bei 5,6 ≤ FBG <6,1 mmol/l: OGTT
Ergebnisse	Risiko-Score von ≥ 5 bei 18,5 % Diagnost. Tests bei 30,1 % (OGTT bei 27,2 %) Das stufenweise Screening-Programm reduziert die nötigen FBG-Tests um 70 % und OGTT um 92 % im Vergleich zu Fragebogen allein Erkennungsrate des Screening-Modells: 19 %
Schlussfolgerung	Ein bevölkerungswieites Screening-Modell mit per Post verschickten Fragebögen ist aufgrund der niedrigen Beteiligungsrate von Personen mit hohem Risikoprofil ineffektiv
Land	Dänemark

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.38: Greaves et al. (2004)

A simple pragmatic system for detecting new cases of type 2 diabetes and impaired fasting glycaemia in primary care	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität eines zielgruppenspezifischen und computergestütztes Screening-Modells für DMT2 bzw. IFG mittels routinemäßig aufgenommenen Daten
Teilnehmer/Altersgruppe	149.379 Personen aus 16 Arztpraxen im UK (DMT2-Prävalenz zu Studienbeginn: 2,36 %), Einteilung in 4 Gruppen hinsichtlich Alter (> 70 Jahre, > 65, > 60, > 50) und BMI ($\geq 33 \text{ kg/m}^2$, ≥ 31 , ≥ 29 , ≥ 27) Ein Patient kann mehr als eine Gruppe zugeteilt werden.
Art des Screenings	Zufällig ausgewählte Patienten werden schriftlich und telefonisch zum Screening eingeladen (Größe, Gewicht, FPG). Bei FPG $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$: Wiederholung des Tests Bei 2x FPG $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$: Diagnose DMT2 Bei 2x FPG: $6,1\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$ bzw. $1x \geq 7,0 \text{ mmol/l}$ plus $1x 6,1\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$: Diagnose IFG
Ergebnisse	Response-Rate: 60,6 % DMT2: 4,3 % IFG: 7,2 % NNS: 15–28 (je nach Gruppe) Hohe Screening-Effektivität bei Alter > 50 und BMI > 27, keine Erhöhung der Effektivität bei weiterer Stratifizierung nach Alter und BMI
Schlussfolgerung	Screening mittels existierender Daten aus der Allgemeinpraxis ist wenig arbeitsaufwendig und kosenfreundlich, dient primär der Identifizierung von Risikopersonen und kann dann für gezieltes Screening herangezogen werden. Eine unterschätzte Erkennungsrate ist jedoch wahrscheinlich und daher limitierend.
Land	Großbritannien

BMI = Body-Mass-Index (kg/m^2), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose. F.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.39: Smith et al. (2003)

Irish diabetes detection programme in general practice	
Fragestellung	Untersuchung der Effektivität eines stufenweisen Screening-Programms für DMT2, IGT und IFG in Allgemeinpraxen in Irland Untersuchung des Einflusses der Kriterien von WHO und ADA auf die DMT2-Prävalenz
Teilnehmer/Altersgruppe	3.821 Patienten (Alter > 40 Jahre) von 41 Allgemeinärzten
Art des Screenings	Basierend auf dem Studiendesign der australischen Diabetes-Screening-Studie (Welborn et al. 1997) Stufe 1: Fragebogen: frühere DMT2-Diagnose oder Behandlung, klassische DM-Symptome (Durstgefühl, Harndrang, plötzliche Verschlechterung der Sehschärfe, häufige genitale Candidiasis, taubes Gefühl/Nadelstechen/Brennen in den Füßen), DM-Risikofaktoren (> 50 Jahre, Übergewicht, positive Familienanamnese für DMT2, Bluthochdruck, Angina pectoris, Kreislaufprobleme, Schwangerschaftsdiabetes) Stufe 2: bei mind. 2 Risikofaktoren: RVPG-Test Stufe 3: bei RVPG von 5,5 bis 11,1 mmol/l: OGTT
Ergebnisse	DMT2 bei 9,2 % (7,1 % davon laut Fragebogen, 2,2 % neu diagnostiziert) IFG: 1,7 %, IGT 2,7 % Ohne OGTT: Nichterkennen von 12 % DMT2- und von 81 % IGT- Patienten Typischer DM-Symptome, positive Familienanamnese für DMT2, Angina pectoris, Kreislaufprobleme sind keine Prädiktoren für einen pathologischen OGTT.
Schlussfolgerung	Die Ergebnisse unterstützen die Anwendung der WHO-Kriterien zur Diagnose, da mit Hilfe des OGTT eine größere Anzahl an Personen mit DMT2 und IGT identifiziert werden kann. Opportunistisches Screening bei Hochrisiko- Patienten im Rahmen eines Arztbesuches ist sinnvoll. Ein stufenweises Screening-Programm wird von Patienten gut akzeptiert.
Land	Australien

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose,
IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, RVPG = random venous plasma glucose,
dt.: zufällig venöse Blutzuckerbestimmung

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.40: Aoun und Johnson (2002)

Men's health promotion by general practitioners in a workplace setting.	
Fragestellung	Gesundheitsförderungsprojekt zur Information über Diabetes und Screening für Männer in ländlichen Regionen
Teilnehmer/Altersgruppe	525 Männer (446 davon mit Alter: 40–65 Jahre)
Art des Screenings	Fragebogen: Symptome, positive Familienanamnese für DMT2, Ethnizität, Herzkrankheiten, früheren Testergebnisse, Blutdruck, Größe, Gewicht, Taillenumfang
Ergebnisse	Risiko für DMT2 bei 64 % (48 % zw. 40 und 49 Jahre, 85 % zw. 50 und 65 Jahre) Übergewicht bei 62 % Bluthochdruck bei 33 % Follow-up bei 91 % der Patienten mit mind. einem Risikofaktor: OGTT bei 76 % davon, undiagnostizierter DMT2 bei 2 %, IGT bei 6 %, Ratschläge bzgl. Gewichtsreduktion und mehr Bewegung bei 49 %
Schlussfolgerung	Bzgl. Diabetes bestehen im ländlichen Setting zwei Herausforderungen: 1. Identifizierung der Risikopatienten, 2. Verhaltensmodifikation
Land	Australien

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.41: Buyschaert et al. (2001)

A type 2 diabetes screening program by general practioners in a belgian at risk population	
Fragestellung	Implementierung eines nationalen Screening-Programms in Belgien für DMT2 und IGT
Teilnehmer/Altersgruppe	1.466 Allgemeinmediziner mit ihren Patienten 9.340 Personen werden analysiert
Art des Screenings	6-Punkte-Checkliste für Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre, positive Familienanamnese für DMT2, Übergewicht, unerklärte Müdigkeit, wiederholte Infektionen, andere Symptome, typisch für chronische Diabeteskomplikationen Bei mind. einem Risikofaktor: rCBG-Test Bei rCBG-Werten zw. 100 und 200 mg/dl bzw. > 200 mg/dl: FPG-Messung Bei FPG-Werten zw. 100 und 140 mg/dl: OGTT
Ergebnisse	Alter > 60 Jahre bei 50 %, Übergewicht bei 25 % Laut rCBG-Test: IGT bei 56 % Laut FPG-Messung: DMT2 bei 10 % DMT-2-Prävalenz (laut ADA-Kriterien, aufgrund von FPG und OGTT): 14 % Übergewicht und Adipositas sind die gewichtigsten Risikofaktoren ($p < 0,001$)

DMT2-Screening

Schlussfolgerung	Ein zielgruppenspezifisches Screening bei Risikopersonen ist eine sinnvolle Präventionsmaßnahme
Land	Belgien

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz,
rCBG = random capillary blood glucose, dt.: kapillärer Gelegenheitsblutzucker

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.42: Lawrence et al. (2001)

Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study	
Fragestellung	Querschnitts-Untersuchung zur ADA-Empfehlung für ein flächendeckendes Screening für DMT2 im allgemeinmedizinischen Setting bei allen Patienten > 45 Jahre
Teilnehmer/Altersgruppe	Von 2.481 Patienten > 45 Jahre ohne vorbekannten DMT2 und geringem diabetischen Risikoprofil nehmen 876 am Screening-Programm teil
Art des Screenings	Fragebogen: Bluthochdruck, blutdrucksenke Medikation, Rauchen, positive Familienanamnese für DMT2 BMI, Blutdruck, Blutzucker, Lipidprofil, Zehn-Jahres-Risiko für eine koronare Herzerkrankung Nüchternblutzucker-Wert $\geq 6,1$ mmol/l: OGTT
Ergebnisse	OGTT bei 60 Personen (von 876) infolge Nüchtern-Blutzucker-Werten von $> 6,1$ mmol/l; Zweiteinladung bei 45 Patienten Alter > 45 als alleiniger Risikofaktor bei 1 Patienten mit positivem Testresultat 1 von 3 Risikofaktoren (Bluthochdruck, positive Familienanamnese für Diabetes oder BMI > 27 kg/m ² auf) bei 495 Patienten Mindest. 1 zusätzlicher Risikofaktor bei 1.027 Patienten im Alter von > 45 Jahren Neu diagnostizierte DMT2-Prävalenz: 1,7 % (95%-KI: 0,7–2,3 %) DMT2-Prävalenz bei Patienten > 45 Jahre und mindest. 1 Risikofaktor (Bluthochdruck, Adipositas, positive Familienanamnese für DMT2): 2,8 % (95%-KI: 1,6–4,7 %) DMT2-Prävalenz bei Patienten > 45 Jahre als alleiniger Riskofaktor: 0,2 % (95%-KI: 0–1,4 %) Um alle Patienten > 45 Jahre zu screenen, würden 4 Stunden/Woche über 1 Jahr benötigt (Hälfte des zeitlichen Aufwandes bei Patienten mit anderen Risikofaktoren als Alter > 45 Jahre) Zehn-Jahres-Risiko für koronare Herzerkrankung von > 15 Prozent bei 80 % Bluthochdruck und Cholesterinwerte von > 5 mmol/l bei 73 % Bei Grenzwert 6,1 mmol/l: 82%ige Sensitivität Bei Grenzwert 5,5 mmol/l: 93%ige Sensitivität Bei 6,1 mmol/l kann 1/3 der neu diagnostizierten Patienten mit DMT2 unerkannt bleiben

DMT2-Screening

	Bei 5,5 mmol/l würden 6 zusätzliche Personen mit DMT2 und 28 mit IFG identifiziert (bei +1 Stunde/Woche über 1 Jahr) Eine Senkung des Grenzwerts ist nicht nötig, wenn der Erkennung von Risikofaktoren mehr Rechnung getragen wird.
Schlussfolgerung	Ein universales DMT2-Screening durch Nüchternblutzucker-Spiegel-Messung ist machbar, ist aber bei Patienten > 45 Jahre als alleiniger Risikofaktor nicht sinnvoll. Bei Personen mit niedrigem Risikoprofil sind gezielte Screening-Maßnahmen bei jenen mit mehreren Risikofaktoren am sinnvollsten.
Land	Großbritannien

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchtern glukose

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.43: Lidfeldt et al. (2001)

A screening procedure detecting high-yield candidates for OGTT. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study: A population-based study of middle-aged Swedish women	
Fragestellung	Evaluation eines Screening-Modells zur Erfassung von Hochrisiko-Individuen Untersuchung des Auftretens von IFG, IGT und DM in einer geographisch definierten Population bei Frauen mittleren Alters
Teilnehmer/Altersgruppe	6.917 Frauen (OGTT bei 2.923; OGTT bei 221 aus Kontrollgruppe) Alter: 50–59 Jahre
Art des Screenings	Einladung und Fragebogen: (frühere) Krankheiten, positive Familienanamnese für DMT2 Labor- und klinische Untersuchung: Gewicht, Größe, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck, rCBG, Nicht-nüchtern-Blutfette
Ergebnisse	Response-Rate: 64,2 % 3.593 Frauen (51,9 %) weisen Risikofaktoren auf, die häufigsten sind S-Triglyzeride und Bluthochdruck (bei ca. 18 %). Frauen mit Risikofaktoren und OGTT: Normal: 1.940 (66,4 %) IFG/NGT: 134 (4,6 %) NFG/IGT: 517 (17,7 %) IFG/IGT: 109 (3,7 %) DMT2: 223 (7,6 %) Keine Unterschiede hinsichtlich positiver Familienanamnese für DMT2 zwischen den Kategorien Frauen ohne Risikofaktoren und mit OGTT (Kontrollgruppe): Normal: 188 (85,1 %) IFG/NGT: 16 (7,2 %) NFG/IGT: 12 (5,4 %) IFG/IGT: 1 (0,5 %) DMT2: 4 (1,8 %)

DMT2-Screening

	<p>Screening-Modell: für Vorhersage von gestörtem Glukose-Stoffwechsel Sensitivität: 70,1 % Spezifität: 55,1 %, PPV: 33,6 % NPV: 85,1 % Anzahl der Frauen mit NFG/IGT, IFG/IGT, DMT2 nimmt mit steigender Anzahl von Risikofaktoren zu.</p>
Schlussfolgerung	Unter Frauen mittleren Alters mit Risikofaktoren ist die Prävalenz eines unerkannten gestörten Glukosestoffwechsels hoch.
Land	Schweden/Lund

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, IFG = impaired fasting glucose, dt.: gestörte Nüchternglukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, NFG = normal fasting glucose, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, rCBG = random capillary blood glucose, dt.: kapillärer Gelegenheitsblutzucker

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.44: Hofer et al. (2000)

Estimating the microvascular benefits of screening for type 2 diabetes mellitus	
Fragestellung	Beschreibung von Modellen zur Verbesserung der Effizienz von Screening-Maßnahmen sowie Präsentation eines verbesserten Diabetes-Behandlungsprogrammes
Teilnehmer/Altersgruppe	Subgruppe der Teilnehmer der „NHANES III“-Studie (frühe 1990er) mit DMT2-Diagnose < 5 Jahren (50 % ohne Wissen um ihre Erkrankung). Daten gelten für Amerikaner (18 % hat ≥ 3 Risikofaktoren für DMT2).
Art des Screenings	<p>Vergleich von 4 unterschiedl. Screening- und Behandlungsschemata hinsichtl. Verbesserung von mikrovaskulären Komplikationen nach Blutzuckerkontrolle 1. universelles Screening, 2. verbesserte Blutzuckerkontrolle bei bekanntem DMT2, 3. keines von beiden, 4. beides</p> <p>Statistische Berechnungen mit Hilfe eines Markov-Modells Behandlungseffizienz wird definiert durch das Ausmaß der HbA1c-Senkung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung Outcome-Parameter: Risiko für Erblindung DMT2-Diagnose auf Basis von Selbstreport oder laufender, blutzuckersenkender Medikation Unerkannter DMT2 bei nicht vorbekanntem Nüchternblutzuckerwert ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl)</p>
Ergebnisse	<p>Universelles Screening + verbesserte Behandlung: Reduktion um etwa 30.000 Erblindungen während der gesamten Lebensspanne (Screening: 7 %, verbesserte Behandlung: 65 %)</p> <p>Gezieltes Screening von Patienten mit ≥ 3 Risikofaktoren für DMT2 macht 50 % des Gesamtgewinnes einer universellen Goldstandard-Screening-Strategie aus und reduziert die Nüchternblutzucker-Messungen um 82 %</p>

DMT2-Screening

Schlussfolgerung	Patienten mit frühem Krankheitsbeginn oder hohem Schweregrad profitieren am meisten von einer verbesserten Diagnostik und Behandlung. Optimierung der therapeutischen Maßnahmen bringt größere Erfolge als ein perfektes Screening-Programm. Screening-Maßnahmen können nur erfolgreich sein, wenn HbA1c-Werte konsequent < 9 % gehalten werden.
Land	USA

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, NHANES = Third National Health and Nutrition Examination Survey

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.45: Breidert et al. (1998)

Diabetesfrüherkennung bei Besuchern eines Gesundheitstages nach der neuen Diabetesdefinition	
Fragestellung	Untersuchung der Effizienz von Vorsorgeuntersuchungen für Screening von DMT2 und IGT
Teilnehmer/Altersgruppe	513 vorselektierte, gesundheitsorientierte Personen (Frauen: 366, Männer: 147; Alter: 64,5 ± 13,6)
Art des Screenings	Gesundenuntersuchung während eines Gesundheitstages: BMI, Blutzucker, Blutdruck
Ergebnisse	Neu diagnostizierter DMT2 bei 3 Männer Kontrollbedürftige Blutzuckerwerte (6,1–11,1 mmol/l) bei 29,6 % BMI von > 25 kg/m ² bei 50 %, >30 kg/m ² bei 8 %
Schlussfolgerung	Bei klassischen Symptomen plus rCBG-Werten > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) liegt Verdacht auf DMT2 vor. Bei rCBG-Werten > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ohne Symptome sollte FPG-Messung (und zur Bestätigung Wiederholungsmessung) durchgeführt werden. OGTT ist in beiden Fällen nicht notwendig. IGT kann nur durch OGTT festgestellt werden.
Land	Deutschland

BMI = Body-Mass-Index (kg/m²), DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, FPG = fasting plasma glucose, dt.: Nüchtern glukose, IGT = impaired glucose tolerance, dt.: gestörte Glukosetoleranz, rCBG = random capillary blood glucose, dt.: kapillärer Gelegenheitsblutzucker

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

8.3.5 Tabellen für die Qualitätsbewertung

Tabelle 8.46: Tests

Checkliste							
Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur statistischen Auswertung	Genauere Definition der Diagnosekriterien	Angaben zur Durchführung der Messungen	Diskussion von Limitierungen	Generalisierbarkeit	Interessenkonflikt
Sainaghi et al. (2007)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	K. A.
Schmidt et al. (2003)	Ja	Ja	Ja	Mittelmäßig	Ja	Ja	K. A.
Carnevale Schianca et al. (2003)	Ja	Teilweise	Ja	Mittelmäßig	Teilweise	Teilweise	K. A.
Jesudason et al. (2004)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	K. A.
Mannucci et al. (2003)	Ja	Ja	Ja	Mittelmäßig	Nein	Ja	K. A.
Saydah et al. (2002)	Ja	Ja	Ja	Schlecht	Ja	Nein	K. A.
Herdzik et al. (2002)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine
Perry et al. (2001)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	K. A.
Drzewoski und Czupryniak (2001)	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Mittelmäßig	K. A.
Resnick et al. (2000)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	K. A.
DECODE study group (1999)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Mittelmäßig	K. A.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.47: Fragebögen und Risiko-Scores

Checkliste							
Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur statistischen Auswertung	Genauere Definition der Diagnosekriterien	Angaben zur Durchführung der Messungen	Diskussion von Limitierungen	Generalisierbarkeit	Interessenkonflikt
Cabrera de Leon (2008)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Eingeschränkt	
Schulze et al. (2008)	Ja	Ja	Nicht relevant	Ja	Ja		
Bergmann et al. (2007)	Ja	Ja	Nicht relevant	Ja	Ja	Eingeschränkt	
Simmons et al. (2007)	Nein	Ja	Nicht relevant	Ja	Ja	Eingeschränkt	
Balkau et al. (2006)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Harding et al. (2006)	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Eingeschränkt	K. A.
Hariri et al. (2005a)	Nein	Ja	Nicht relevant	Nicht relevant	Ja	Eingeschränkt	K. A.
Hariri et al. (2005b)	Ja	Ja	Nicht relevant	Nicht relevant	Ja	Eingeschränkt	K. A.
Norberg et al. (2006)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Rathman et al. (2005)	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Eingeschränkt	K. A.
Saaristo et al. (2005)	Ja	Eingeschränkt	Ja	Ja	Nein		

DMT2-Screening

Checkliste							
Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur statistischen Auswertung	Genauere Definition der Diagnosekriterien	Angaben zur Durchführung der Messungen	Diskussion von Limitierungen	Generalisierbarkeit	Interessenkonflikt
Park et al. (2002)	Ja	Ja	Ja	Nicht relevant	Ja	Eingeschränkt	K. A.
Spijkerman et al. (2002a)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Eingeschränkt	K. A.
Spijkerman et al. (2002b)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Eingeschränkt	K. A.
Griffin et al. (2000)	Ja	Ja	ja	Eingeschränkt	Ja	Ja	K. A.

K. A. = Keine Angabe

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 8.48: Effektivität von Screening

Checkliste							
Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur statistischen Auswertung	Genauere Definition der Diagnosekriterien	Angaben zur Durchführung der Messungen	Diskussion von Limitierungen	Generalisierbarkeit	Interessenkonflikt
Janssen et al. (2007)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Eingeschränkt	Keine
Cogneau et al. (2006)	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja		Keine
Heresberger et al. (2006)	Nein	Eingeschränkt	Ja	Ja	Ja	Nein	Keine
Scherbaum et al. (2006)	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja		Keine
Ognibene et al. (2006)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja		K. A.

DMT2-Screening

Checkliste							
Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur statistischen Auswertung	Genauere Definition der Diagnosekriterien	Angaben zur Durchführung der Messungen	Diskussion von Limitierungen	Generalisierbarkeit	Interessenkonflikt
Franciosi et al. (2005)	Ja	Ja	Ja	Nicht relevant	Ja	Eingeschränkt	Ja
George et al. (2005)	Nein	Nein	Teilweise	Teilweise		Nein	Eingeschränkt
Colagiuri et al. (2004)	Ja	Ja	Ja	Ja		Nein	Eingeschränkt
Christensen et al. (2004)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	K. A.
Greaves et al. (2004)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Smith et al. (2003)	Nein	Teilweise	Ja	Nein	Ja	Eingeschränkt	Ja
Aoun und Johnson (2002)	Nein	Nein	Nein	Nicht relevant	Nein	Ja	Nein
Buysschaert et al. (2001)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	K. A.
Lawrence et al. (2001)	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Lidfeldt et al. (2001)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Eingeschränkt	K. A.
Hofer et al. (2000)	Ja	Ja	Eingeschränkt	Nein	Ja	Ja	K. A.
Breidert et al. (1998)	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

K. A. = Keine Angabe

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

8.4 Darlegung von Interessenkonflikten

Autorin/Reviewer(in)	Interessenkonflikte
Mag. Barbara Fröschl	Keine
Dr. Sophie Brunner-Ziegler	Keine
Mag. Cora Hiebinger	Keine
Mag. Katerina Vrtikapa	Keine

8.5 Ausgeschlossene Literatur

Tabelle 8.49: In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur
(sortiert nach Ausschlussgrund)

Ausgeschlossene Literatur (in Zweitselektion)	Ausschlussgrund
<p>Bennett CMG. Erratum: HbA 1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: A systematic review. Diabetic Medicine 2007; 24(9): 1054.</p> <p>Haeckel R, Wosniok W, Raber R, Janka HU. Detecting type 2 diabetes by a single post-challenge blood sample. Diabetes mellitus. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine 2003; 41(9): 1251-1258.</p> <p>Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.(Review). Annals of Internal Medicine 2003; 138(3): 215-229.</p> <p>Johnson SLT, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. Diabetes Care 2005; 28(2): 307-311.</p> <p>Kruijshoop M, Feskens EJM, Blaak EE, de Bruin TWA. Validation of capillary glucose measurements to detect glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus in the general population. Clinica Chimica Acta 2004; 341(1-2): 33-40.</p> <p>Mannucci E, Ognibene A, Sposato I, Brogi M, Gallori G, Bardini G, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM. Fasting plasma glucose and gly-cated haemoglobin in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. Acta Diabetologica 2003; 40(4): 181-186.</p>	A2 Duplikate
<p>Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2002; 6(11): 1-161.</p>	A3 Andere Erkrankung als Schwerpunkt
<p>Boltri JM, Seale JP, Okosun IS, Ouzts A, Cornelius M, vis-Smith M. The effects of a patient-based risk assessment prompt on diabetes screening. Diabetes Research & Clinical Practice 2007; 78(1): 102-107.</p>	A4 Andere Zielgruppen

<p>Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. <i>American Journal of Epidemiology</i> 2000; 151(2): 190-198.</p> <p>Kuo HS, Chang HJ, Chou P, Teng L, Chen TH. A Markov chain model to assess the efficacy of screening for non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). <i>International Journal of Epidemiology</i> 1999; 28(2): 233-240.</p> <p>Maynard JD, Rohrscheib M, Way JF, Nguyen CM, Ediger MN. Noninvasive type 2 diabetes screening: superior sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. <i>Diabetes Care</i> 2007; 30(5): 1120-1124.</p> <p>Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Daimon MOT, Yoshike N, Tajima N. Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in a stepwise fashion to detect undiagnosed diabetes mellitus. <i>Tohoku Journal of Experimental Medicine</i> 2007; 213(1): 25-32.</p> <p>Robles-Osorio L, guilar-Salinas CA, Mehta R, Gomez-Perez FJ, Rull JA. Analysis of fasting plasma glucose values for optimal detection of abnormal responses on the oral glucose tolerance test in at-risk study subjects. <i>Endocrine Practice</i> 2007; 13(6): 583-589.</p> <p>Salmasi A-MD, Dancy M. The glucose tolerance test, but not HbA_{1c}, remains the gold standard in identifying unrecognized diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. <i>Angiology</i> 2005; 56(5): 571-579.</p> <p>Simmons D, Thompson CF, Engelgau MM. Controlling the diabetes epidemic: how should we screen for undiagnosed diabetes and dysglycaemia? <i>Diabetic Medicine</i> 2004; 22: 207-212.</p> <p>Snella KA, Canales AE, Irons BK, Sleeper-Irons RB, Villarreal MC, Levi-Derrick VE, Greene RS, Jolly JL, Nelson AA. Pharmacy- and community-based screenings for diabetes and cardiovascular conditions in high-risk individuals. <i>Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA</i> 2006; 46(3): 370-377.</p> <p>Wabitsch MH. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. <i>International Journal of Obesity</i> 2004; 28(2): Feb.</p>	
<p>Hayashino Y, Nagata-Kobayashi S, Morimoto T, Maeda K, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness of screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with Type 2 diabetes and additional atherogenic risk factors. <i>Journal of General Internal Medicine</i> 2004; 19(12): 1181-1191.</p> <p>Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy (Structured abstract). <i>Annals of Internal Medicine</i> 1996; 124(1/Part 2): 164-169.</p> <p>Palmer AJ, Chen R, Valentine WJ, Roze S, Bregman B, Mehin N, Gabriel S. Cost-consequence analysis in a French setting of screening and optimal treatment of nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes & Metabolism</i> 2006; 32(1): 69-76.</p>	<p>A5 Screening/Tests für Folgeerkrankungen</p>

<p>Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, Rodby RA. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2008; 23(4): 1216-1223.</p> <p>Rippin JD, Barnett AH, Bain SC. Cost-Effective Strategies in the Prevention of Diabetic Nephropathy. <i>Pharmacoeconomics</i> 2004; 22(1): 9-28.</p> <p>Swanson M. Retinopathy screening in individuals with type 2 diabetes: who, how, how often, and at what cost--an epidemiologic review. (Review). <i>Optometry</i> 2005; 76(11): 636-646.</p>	
<p>Clancy DE, Huang P, Okonofua E, Yeager D, Magruder KM. Group visits: Promoting adherence to diabetes guidelines. <i>Journal of General Internal Medicine</i> 2007; 22(5): 620-624.</p> <p>Laaksonen DE, Niskanen L, Mykkanen H, Juntunen KS, Schwab U, Kolehmainen M, Rauramaa R, Tuomilehto J, Uusitupa M. Long-term repeatability of measures of early insulin secretion derived from an intravenous glucose tolerance test and conversion from impaired glucose tolerance to diabetes. <i>Annals of Medicine</i> 2008; 40(4): 303-311.</p>	A6a Therapeutische Studien
<p>Abate NC. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> 2003; 17(1): Jan.</p>	A6b Studien / Untersuchungen zu genetischen Markern
<p>Henkel E., Köhler C, Temelkova-Kurtschiev T, Hanefeld M. Predictors of abnormal glucose tolerance in persons at risk of type 2 diabetes: The RIAD study. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> 2002; 127(18): 953-957</p>	A6c Risikofaktoren für T2DM
<p>Brown CD, Davis HT, Ediger MN, Fleming CM, Hull EL, Rohrscheib M. Clinical assessment of near-infrared spectroscopy for noninvasive diabetes screening. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> 2005; 7(3): 456-466.</p> <p>Sarashina G, Yamakoshi M, Noritake M, Takahashi M, Kure M, Katsura YSH, Tsuboi I, Kawazu S, Yamagata F, Tominaga M, Matsuoka T. A study of urinary myo-inositol as a sensitive marker of glucose intolerance. <i>Clinica Chimica Acta</i> 2004; 344(1-2): 181-188.</p>	A7a Relevante Primärstudien mit Fallzahl n < 20
<p>Bluck LJCCAT, Coward WA. A stable isotope minimal model protocol with oral glucose administration. <i>Rapid Communications in Mass Spectrometry</i> 2006; 20(3): 493-498.</p> <p>Deng C, Zhang W, Zhang J, Zhang X. Rapid determination of acetone in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization. <i>Journal of Chromatography</i> 2004; 805(2): 235-240.</p> <p>Fritsche A, Stefan N, Hardt ESS, Häring H, Stumvoll M. A novel hyperglycaemic clamp for characterization of islet function in humans: Assessment of three different secretagogues, maximal insulin response and reproducibility. <i>European Journal of Clinical Investigation</i> 2000; 30(5): 411-418.</p> <p>Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. <i>Diabetes Care</i> 1998; 21(2): 261-264.</p>	A7b Vorliegen von nur einer einzelnen Publikation zu einem Test

<p>Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. <i>International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity</i> 1999; 23(5): 512-517.</p> <p>Bjornholt JV, Erikssen G, Liestol K, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Prediction of Type 2 diabetes in healthy middle-aged men with special emphasis on glucose homeostasis. Results from 22.5 years' follow-up. <i>Diabetic Medicine</i> 2001; 18(4): 261-267.</p> <p>Conway DL, Langer O. Effects of new criteria for type 2 diabetes on the rate of postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 1999; 181(3): 610-614.</p> <p>Hadjadj S, Duengler FBM, Mauco G, Coisne D, Warnier F, Sosner P, Torremocha F, Herpin DMR. Determination of HbA(1c) concentrations in patients with acute myocardial infarction: Comparison of the DCA 2000 device with the HPLC method. <i>Diabetes & Metabolism</i> 2005; 31(3, Part 1): 290-294.</p> <p>Haeckel R, Raber R, Wosniok W. Prevalence-dependent decision limits for the early detection of type 2 diabetes mellitus in venous blood, venous plasma and capillary blood during glucose challenge. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> 2006; 44(12): 1462-1471.</p> <p>Haeckel R, Wosniok W. The discordance rate, a new concept for combining diagnostic decisions with analytical performance characteristics. 2. Defining analytical goals applied to the diagnosis of type 2 diabetes by blood glucose concentrations. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> 2004; 42(2): 198-203.</p> <p>Haeckel RW, Wosniok W, Raber R, Janka H-U. Detecting type 2 diabetes by a single post-challenge blood sample. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> 2003; 41(9): 1251-1258.</p> <p>Hansen T, Drivsholm T, Urhammer SA, Palacios RT, Volund A, Borch-Johnsen K, Pedersen O. The BIGTT Test: a novel test for simultaneous measurement of pancreatic β-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance. <i>Diabetes Care</i> 2007; 30(2): 257-262.</p> <p>Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. <i>Diabetologia</i> 1999; 42(6): 678-687.</p> <p>Hyloft Petersen P, Branslund I, Jorgenson L, Stahl M, De Fine Olivarius N, Borch-Johnson K. Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as the basis for analytical quality specifications in the diagnosis of diabetes. 3. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. <i>Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation</i> 2001; 61(3): 191-204.</p> <p>Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, Rietveld I, Witteman JC, Breteler MM, Hofman A, van Duijn CM, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. <i>Diabetes</i> 2006; 55(2): 506-510.</p>	<p>A8 Andere Fragestellung</p>
--	------------------------------------

- Irsigler K. Evaluation report of Diabetes Action Infobus 1999 of the Austrian Diabetes Society. (German). *Acta Medica Austriaca - Supplement* 2002; 56: 1-2.
- Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, Schwartz KL, Bernstein SJ, Herman WH. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Public Health* 2006; 96(9): 1643-1648.
- Klein Woolthuis EP, de Grauw WJCvGWH, van den Hoogen HJM, van de Lisdonk EH, Metsmakers JFM, van Weel C. Identifying people at risk for undiagnosed type 2 diabetes using the GP's electronic medical record. *Family Practice* 2007; 24(3): 230-236.
- Korhonen PAP, Saaresranta T, Jaatinen P, Kantola I. Glucose homeostasis in hypertensive subjects. *Hypertension* 2008; 51(4): 945-949.
- Lotz TF, Chase JG, McAuley KA, Shaw GM, Wong XW, Lin J, Lecompte A, Hann CE, Mann JI. Monte Carlo analysis of a new model-based method for insulin sensitivity testing. *Computer Methods & Programs in Biomedicine* 2008; 89(3): 215-225.
- Martin S, Martin E, Klug C, Weinauer F, Landgraf R, Rapp S. Diabetes study in Bavaria: known risk factors correlate with an increased level of HbA1c. (German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132(24): 1315-1320.
- Martin S, Martin E, Klug C, Weinauer F, Landgraf R, Rapp S. Diabetes study in Bavaria: known risk factors correlate with an increased level of HbA1c. (German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132(24): 1315-1320.
- Mollema ED, Snoek FJ, Heine RJ, van der Ploeg HM. Phobia of self-injecting and self-testing in insulin-treated diabetes patients: opportunities for screening. *Diabetic Medicine* 2001; 18(1): 671-674.
- Overgaard RV, Jelic K, Karlsson M, Henriksen JE, Madsen H. Mathematical beta cell model for insulin secretion following IVGTT and OGTT. *Annals of Biomedical Engineering* 2006; 34(8): 1343-1354.
- Peled N, Wong D, Gwalani SL. Comparison of glucose levels in capillary blood samples obtained from a variety of body sites. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2002; 4(1): 35-44.
- Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, Vaccarino V, Rhee MK, Budhwani RK, Caudle JM. All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: the Screening for Impaired Glucose Tolerance study 1 (SIGT 1). *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1405-1407.
- Rathmann WH, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46(2): 182-189.

<p>Reynolds SS, Yanek LR, Vaidya D, Mora S, Moy TF, Saudek CD, Becker LC, Becker DM. Glucose levels in the normal range predict incident diabetes in families with premature coronary heart disease. <i>Diabetes Research & Clinical Practice</i> 2006; 74(3): 267-273.</p> <p>Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Mai K, Christiansen JS. The comparison of venous plasma glucose and whole blood capillary glucose in diagnoses of Type 2 diabetes: a population-based screening study. <i>Diabetic Medicine</i> 2005; 22(9): 1173-1177.</p> <p>Schellhase KG, Koepsell TD, Weiss NS, Wagner EH, Reiber GE. Glucose screening and the risk of complications in Type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Clinical Epidemiology</i> 2003; 56(1): 75-80.</p> <p>Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO, Sorensen TI, Hyltoft PP. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. <i>Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation</i> 2002; 62(8): 623-630.</p> <p>Sievenpiper J.L., Jenkins DJA, Josse RG, Vuksan V. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test increases postprandial glycemia: implications for diagnostic criteria. <i>CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne</i> 2000; 162(7): 993-996.</p> <p>Sievenpiper JL, Jenkins DJA, Josse RGVV. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test improves overall tolerability but not reproducibility in subjects with different body compositions. <i>Diabetes Research & Clinical Practice</i> 2001; 51(2): 87-95.</p> <p>Stahl M, Brandslund I, Jorgensen LG, Hyltoft PP, Borch-Johnsen K, de Fine ON. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? <i>Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation</i> 2002; 62(2): 159-166.</p> <p>Trujillo-Arriaga HM, Roman-Ramos R. The impaired hyperglycemic peak as an additional indicator of Type 2 diabetes development is misdetected. <i>Medical Hypotheses</i> 2004; 62(2): 268-274.</p> <p>Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons? The Asturias Study. <i>Metabolism: Clinical & Experimental</i> 2008; 57(3): 399-403.</p> <p>Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, Gosmanov NR, Szoke E, Szombathy T, Mitrakou A, Gerich JE. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. <i>Archives of Internal Medicine</i> 2004; 164(15): 1627-1632.</p>	
<p>Kenealy T, Elley CR, Arroll B. Screening for diabetes and prediabetes. <i>Lancet</i> 2007; 370(9603): 1888-1889.</p> <p>Palmer AJC. Modelling lifetime metabolic progression and cost effectiveness of treatment strategies for type 2 diabetes [1]. <i>Pharmacoeconomics</i> 2006; 24(9): 927-929.</p>	<p>A9 Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“</p>

<p>Gill GV, Lishman M, Kaczmarczyk E, Tesfaye S. Targeted screening for diabetes in community chiropody clinics (Structured abstract). QJM 1996; 89(3): 229-232.</p> <p>Klonoff DC. Serum fructosamine as a screening test for type 2 diabetes. (Review). Diabetes Technology & Therapeutics 2000; 2(4): 537-539.</p> <p>Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BH, Rutten G, Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity 2000; 24(3): 6-11.</p>	<p>A11 Nicht passendes Studiendesign</p>
--	--

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung