

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2022
Seite S79–S446
17. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2022

 **Thieme**

Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022

Autoren

Rüdiger Landgraf^{1*}, Lutz Heinemann^{2*}, Erwin Schleicher^{3, 4}, Christian Gerdes⁵, Astrid Petersmann⁶, Dirk Müller-Wieland⁷, Ulrich A. Müller⁸, Guido Freckmann⁹, Markus Thaler¹⁰, Anette-Gabriele Ziegler¹¹, Helmut Kleinwechter¹², Matthias Nauck^{13, 14}

Institute

- 1 Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), München, Deutschland
- 2 Science-Consulting in Diabetes GmbH, Kaarst, Deutschland
- 3 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 4 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
- 6 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Deutschland
- 7 Medizinische Klinik I, RWTH Aachen, Deutschland
- 8 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Dr. Kielstein Ambulante Medizinische Versorgung GmbH, Jena, Deutschland
- 9 Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Deutschland
- 10 Klinikum rechts der Isar der TU München, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, München, Deutschland
- 11 Institut für Diabetes Forschung, Helmholtz Zentrum München, München-Neuherberg, Deutschland
- 12 diabetologium kiel, Deutschland

- 13 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland
- 14 DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Partnerseite Greifswald, Universitätsmedizin, Greifswald, Deutschland

Bibliografie

Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S98–S110

DOI 10.1055/a-1789-5615

ISSN 1861-9002

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2): S1–S13. DOI: 10.1055/a-1789-5615

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S110–S118. DOI: 10.1055/a-1515–8638

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf
Deutsche Diabetes Stiftung,
Germeringerstraße 10, 82131 Gauting, Deutschland
ruediger.landgraf@gmx.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Empfehlung 1: Kommentierung des Begriffs IGT

Begründung: Es gibt international keine einheitliche Definition. Dies wird näher ausgeführt.

Empfehlung 2: ► **Abb. 1** im Graubereich erste Zeile: < 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl) wurde gestrichen

Begründung: Dafür wurde in der Legende darauf verwiesen, dass auch bei normalem Nüchternblutglukosewert ein manifester Diabetes nicht ausgeschlossen ist.

Empfehlung 3: Herstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT durch den Apotheker/Arzt selbst wird von der DDG aus medizinischen Gründen abgelehnt.

Begründung: Industriell hergestellte Glukose-Fertiglösungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr durchgängig erstattet und sind auch nicht mehr verfügbar. Praxen und Kliniken müssen die Glukoselösung selbst anmischen, wodurch das Risiko für Ungenauigkeiten und Verunreinigungen steigt. Um Patientinnen und Patienten weiterhin eine optimale

* Erstautoren

diagnostische Sicherheit zu gewährleisten, hat die DDG in einem Positionspapier eine standardisierte Rezepturvorschrift nach neuesten Erkenntnissen mit einer definierten Zusammensetzung vorgeschlagen. Um diese schnellstmöglich flächendeckend für die Durchführung des oGTT zur Verfügung stellen zu können, fordert die DDG eine bundeseinheitliche Regelung zur Kostenübernahme durch die Kostenträger.

ggf. stützende Quellenangabe: [11]

Neuerung 4: Das Screening auf Gestationsdiabetes wurde auf ein zweizeitiges Vorgehen geändert (primär nicht-nüchtern ein 1h-Stundenwert nach 50 g Glukose; bei einer Plasmaplukose von 135–200 mg/dl (7,5–11,1 mmol/l) wird zeitnah ein oGTT mit 75 g Glukose (nüchtern) angeschlossen.

Begründung: Beschluss des G-BA; S3-Leitlinie

Neuerung 5: Wertigkeit von Glukoseparametern und HbA1c für die Diagnose eines Diabetes mellitus wird in einem kleinen Kapitel diskutiert.

Begründung: Die international anerkannten Diagnoseparameter sind nicht gleichwertig. Daher empfiehlt die Kommission Labordiagnostik DDG (KLD) die gleichzeitige Messung.

Neuerung 6: Neues Kapitel zur Messung und Wertigkeit von Insel-Autoantikörpern (AAK) für die Differentialdiagnose der verschiedenen Diabetestypen. Das Problem der Mess-Standardisierung wird thematisiert.

Begründung: Eine Vergleichbarkeit der Messwerte in verschiedenen (Spezial-) Laboratorien muss über eine Harmonisierung der Messmethodik und der Verwendung von AAK-Standards angestrebt werden. In der Praxis sollten nur noch unabhängig evaluierte AAK-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden.

Neuerung 7: Neues Kapitel über die Messung der β -Zellfunktion. Die Messung von C-Peptid ist nicht nur für die Typisierung eines Diabetes, sondern auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Prädiabetes mit deren Subtypen zunehmend wichtig. Bei der Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist, ist die Höhe des C-Peptids hilfreich.

Begründung: Mit Hilfe des HOMA-Modells (Homeostasis-Model-Assessment) ist es möglich, eine (semi-)quantitative Aussage zu dem Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten β -Zellsekretion zu machen.

Neuerung 8: Kapitel zur Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes einschließlich Frühdiagnostik.

Begründung: Die Frühdiagnostik des Typ-1-Diabetes spielt eine zunehmende Rolle nicht nur zur weitgehenden Verhinderung von Ketoazidosen bei Manifestation der Erkrankung, zur Verbesserung der β -Zellfunktion, sowie weiterer akuter und chronischer Komplikationen, sondern zukünftig auch bei einer frühzeitigen Einleitung einer immun-modulatorischen Therapie.

Neuerung 9: Fluss-Diagramm zur Differentialdiagnose von Typ-1, Typ-2-Diabetes, LADA und MODY.

Begründung: Von der ADA und EASD 2021 konsentiertes Diagnose-Fließschema zur schnellen Orientierung.

Neuerung 10: Das LADA-Kapitel wurde neu geschrieben und durch aktuelle Literatur ergänzt.

Begründung: LADA ist nach einem systematischen Review deutlich häufiger als bisher diagnostiziert. Dabei sollte die Höhe des Insel-Autoantikörper-Titers berücksichtigt werden.

Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund eine chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte oder fehlende Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides in unterschiedlicher Ausprägung.

Klassifikation

Typ-1-Diabetes

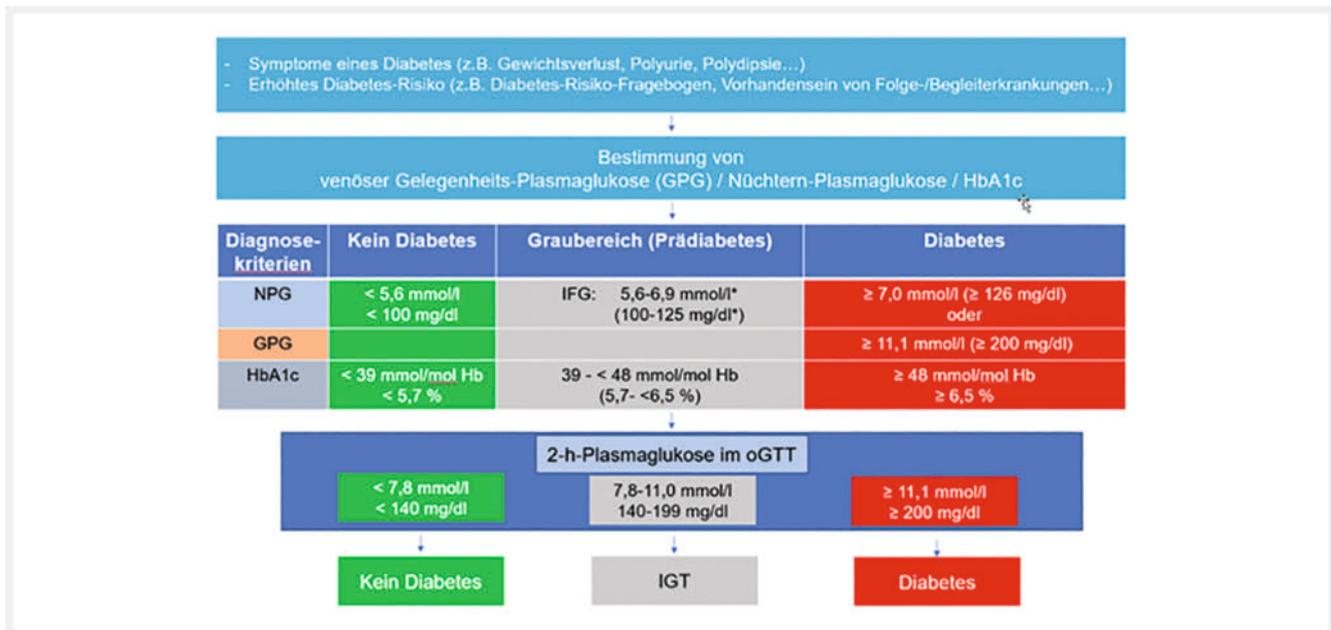
- β -Zell-Zerstörung, die zu einer fehlenden Insulinsekretion und folglich zu einem absoluten Insulinmangel führt, meist immunologisch vermittelt.
- Checkpoint-Inhibitor-induzierter Diabetes mit und ohne Autoantikörper [1, 2].
- LADA (latent autoimmune diabetes in adults) ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes im höheren Alter, der dem Typ-1-Diabetes zugeordnet wird.

Typ-2-Diabetes

- Kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem weitgehenden sekretorischen Insulin-Ausfall mit Insulinresistenz.
- Ist häufig assoziiert mit anderen Erkrankungen (Hypertonie, Adipositas, Lipidstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, COPD, obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, Depression und metabolisch-bedingten Fettlebererkrankungen (MAFLD; metabolic-dysfunction associated fatty liver disease).

Andere spezifische Diabetestypen

- Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose, Pankreaskarzinom, nach Pankreaschirurgie („pankreopriver Diabetes mellitus“))
- Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom)
- Medikamentös induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin)
- Infektionen
- Seltene Formen eines autoimmunvermittelten Diabetes
- Genetische Defekte:
 - der β -Zell-Funktion (z. B. MODY- und andere neonatale Formen)
 - der Insulinwirkung
- Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können



► **Abb. 1** Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die simultane Messung von Glukose und HbA_{1c} hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine andere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT durchgeführt werden. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 1–2 Wochen. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance. *Eine normale Nüchtern-Plasmaglukose (< 5,6 mmol/l; < 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

Gestationsdiabetes

Erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukoseverwertungsstörung [3–6].

Diagnostik

Diagnosekriterien

Diabetes mellitus

Die aufgelisteten Diagnosekriterien entsprechen den Empfehlungen internationaler Diabetes-Fachgesellschaften (IDF, ADA, EASD usw.) und der WHO. Ein manifester Diabetes schließt weitere Diagnosen aus.

Messgröße venöse Plasmaglukose

- Gelegenheitsplasmaglukose von ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl; mmol/l ist die Ausgangseinheit, die mg/dl-Angaben wurden auf ganze Zahlen gerundet)
oder
- Nüchternplasmaglukose von ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) (Fastenzeit 8–12 Stunden)
oder
- oGTT-2 h-Wert im venösen Plasma ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) (Vorgaben für die Durchführung des oGTT, siehe ► **Tab. 1**)
oder

Messgröße HbA_{1c}-Wert

- HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol Hb (≥ 6,5 %)

Abnormal erhöhte Nüchternglukosewerte

IFG (impaired fasting glucose, „abnormale Nüchternglukose“) für den Bereich der Nüchternglukose von 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) im venösen Plasma. Ein Nüchternglukosewert von < 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

Gestörte Glukosetoleranz

IGT (impaired glucose tolerance) entspricht einem 2 h-Plasmaglukosewert beim oGTT im Bereich von 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) bei einer Nüchtern-Plasmaglukose von < 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl) im venösen Plasma.

International besteht keine einheitliche Definition der gestörten Glukosetoleranz. Während die WHO eine IGT nur im Zusammenhang mit einer IFG definiert, besteht bei der ADA eine IGT mit und ohne IFG. Die International Diabetes Federation (IDF) unterscheidet klar zwischen IGT (2 h-Wert zwischen 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) und getrennt davon eine IFG mit Nüchternglukosewerten von 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl).

Bei vielen Menschen mit einer Glukoseverwertungsstörung bestehen jedoch eine IFG und eine IGT. In Empfehlungen von vielen Diabetes-Fachgesellschaften wird ein HbA_{1c}-Wert von 39–48 mmol/mol Hb (5,7–6,4 %) als „Prädiabetes“ bezeichnet (► **Abb. 1**). Zur Altersabhängigkeit des HbA_{1c}-wertes s. ► **Tab. 2**.

Gestationsdiabetes

Entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der letzten Fassung vom 1.1.2022 soll allen schwangeren Frauen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversi-

► **Tab. 1** Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).

Durchführung des 75 g oGTT – oraler Glukosetoleranztest – nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen

- nach 8–12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz,
- nach einer ≥ 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥ 150 g Kohlenhydrate pro Tag),
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des oGTT.

Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75 g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke) in 250–300 ml Wasser innerhalb von 5 Min.

- Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g),
- venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Min.,
- sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung.

Ein oGTT ist kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion, bei Z. n. bariatrischer Chirurgie oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde.

Die Herstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT durch den Apotheker/Arzt selbst wird von der DDG aus medizinischen Gründen abgelehnt [11]. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen ist Voraussetzung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten.

cherung ein Screening mit 50 g Glukose („Screening-Test“) auf Schwangerschaftsdiabetes zwischen 24 + 0 und 27 + 6 Schwangerschaftswochen angeboten werden, nicht-nüchtern und unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit [https://www.g-ba.de/richtlinien/19/]. Die Plasma-Glukosemessung sollte nach 60 Min. in einer venösen Blutprobe erfolgen. Um eine informierte Entscheidung der Schwangeren zu ermöglichen, wird ihr frühzeitig ein Merkblatt als Hilfestellung zur Verfügung gestellt. (https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/170/). Schwangere mit einem Ergebnis des 1-Stunden-Wertes von 7,5–11,1 mmol/l (135–200 mg/dl) sind positiv gescreent. Bei ihnen wird zeitnah ein 75 g oGTT standardisiert durchgeführt. Bei einem Ergebnis > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) wird die Diagnose „Gestationsdiabetes“ direkt gestellt. Der Screening-Test kann seit 2019 auch von Hebammen durchgeführt werden (https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/hebammen/aktuelle_dokumente/Hebammen_Anlage_1.3_Verguetungsverzeichnis_ab_01.01.19.pdf). Die in ► **Tab. 3** angegebenen klinischen Entscheidungswerte für Glukose im oGTT in Hinsicht auf die Diagnose eines Gestationsdiabetes beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [3]. Zur Diagnose reicht die Überschreitung eines Wertes aus [4–6].

Bei Schwangeren, bei denen im 75 g oGTT **nur ein Wert erhöht ist** und dieser in der Nähe des Entscheidungswerts liegt – bzw. unter Berücksichtigung der „Minimal Difference“ (s. u.) kein definitiver Ausschluss oder eine Bestätigung der Diagnose möglich ist, soll **nach einer Woche** der oGTT wiederholt werden.

Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose

Das empfohlene diagnostische Prozedere ist in ► **Abb. 1** dargestellt.

► **Tab. 2** Referenzbereiche für HbA1c-Werte, die bei zwei großen Erwachsenen-Populationen in Deutschland ermittelt wurden.

	Roth J et al., 2016 [19] (n = 6783)	Masuch A et al., 2019 [20] (n = 8665)
< 40 Jahre	27–41 mmol/mol Hb (4,6–5,9 %)	20–42 mmol/mol Hb (4,0–6,0 %)
40 – < 60 Jahre	29–44 mmol/mol Hb (4,8–6,2 %)	21–44 mmol/mol Hb (4,1–6,2 %)
≥ 60 Jahre	31–46 mmol/mol Hb (5,0–6,4 %)	25–49 mmol/mol Hb (4,4–6,6 %)

► **Tab. 3** Diagnose eines Diabetes / Gestationsdiabetes (75 g oGTT). Ein Diabetes liegt vor, wenn einer der Glukosewerte überschritten wird. Zu den Aspekten, die bei der Präanalytik der Glukosebestimmung (s. u.) zu beachten sind und zur weiterreichenden Information wird auf die S3-Leitlinie Gestationsdiabetes [5] und auf einen aktuellen Review verwiesen [6].

	venöses Plasma	
	mmol/l	mg/dl
nüchtern	≥ 5,10	≥ 92
60 Min.	≥ 10,00	≥ 180
120 Min.	≥ 8,50	≥ 153

Zur Messung der **venösen** Plasmaglukose und des HbA_{1c} im Rahmen der Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [7, 8]. Dies ist in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) einheitlich für Laboratorien in Kliniken und im niedergelassenen Bereich wie auch für die patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) festgelegt [9].

Dabei ist die Teilnahme an Ringversuchen bisher für die patientennahe Sofortdiagnostik („POCT-Methoden“) zur Messung dieser Messgrößen, wie sie in Praxen eingesetzt werden, nicht verbindlich. Wenn Systeme zur patientennahen Sofortdiagnostik vom Hersteller für die Diagnose zugelassen sind, empfiehlt die Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und der DGKL (KLD) für den Einsatz in der Diagnostik eine erfolgreiche Teilnahme an externen Ringversuchen.

Ausgewählte analytische Gesichtspunkte

Präanalytik der Glukosemessung

Entscheidend für eine zuverlässige Glukosemessung ist eine adäquate präanalytische Handhabung der Blutprobe. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, damit die Glykolyse in dem entnommenen Blut vollständig gehemmt wird. Dafür ist der Zusatz von Citrat plus Fluorid notwendig; Fluorid allein ist nicht ausreichend. Die zurzeit

► **Tab. 4** Kommerziell erhältliche Blutentnahmeröhrchen, bei denen durch Zusatz von Fluorid und Citrat eine vollständige Glykolysehemmung erreicht wird (siehe Homepages der Hersteller).

Hersteller	Produktname	Korrekte Befüllung absolut notwendig	Ausreichendes Mischen erforderlich	Korrekturfaktor
Greiner bio-one	Vacuette FC-Mix	nein	10 Mal	nein (Granulat)
Kabe	Primavette, KABEVETTE	ja	wenige Male	1,16 (flüssiger Zusatz)
Sarstedt	S-Monovette GlucoEXACT	ja	wenige Male	1,16 (flüssiger Zusatz)

Bei den Röhrchen der Firma Greiner bio-one (Vacuette FC-Mix) befindet sich in den Blutentnahmeröhrchen ein Granulat. Die Röhrchen müssen nach der Blutbefüllung 10 Mal geschwenkt werden, um eine ausreichende Lösung und Durchmischung mit dem Glykolysehemmer zu erreichen. Bei den Blutentnahmeröhrchen der Firma Kabe (Primavette, KABEVETTE) und der Firma Sarstedt (S-Monovette GlucoEXACT) zeigt die Erfahrung, dass es bei nicht vollständigem Füllen der Röhrchen zu Verdünnungsfehlern kommt. Das Labor muss solche Röhrchen sicher identifizieren, um einerseits die Röhrchen erkennen zu können, die nicht entsprechend den Vorgaben der Hersteller korrekt befüllt wurden, und diese von der Analyse ausschließen, und um andererseits den Verdünnungsfaktor von 1,16 zu berücksichtigen.

am Markt befindlichen Blutentnahmeröhrchen mit Glykolysehemmern weisen bei der Handhabung verschiedene Probleme auf, die in ► **Tab. 4** dargestellt sind. Diese Glykolysehemmer funktionieren ausgesprochen zuverlässig und es konnte gezeigt werden, dass die Glukosewerte mit exakt bestimmten Ausgangswerten übereinstimmen [10]. Die These einer Überbestimmung der Glukose bei Verwendung dieser Röhrchen konnte damit widerlegt werden.

Alternativ wird empfohlen, bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung diese nach der Probengewinnung umgehend zu zentrifugieren. Bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit einem Gel wird bei der Zentrifugation der Plasmaüberstand von den Blutzellen getrennt. Wird ein Blutentnahmeröhrchen ohne Gel verwendet, muss unmittelbar nach der Zentrifugation der Plasmaüberstand geeignet abgehoben werden. Wird ein Zeitfenster von 30 Minuten bis zur Zentrifugation überschritten, müssen die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse (und der dadurch induzierten falsch-niedrigen Glukosewerte) verworfen werden.

HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose

Die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Wertes für die Diabetes-Diagnose wird von der KLD – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen, da HbA_{1c}-Werte von verschiedenen Faktoren, einschließlich dem diabetes-unabhängigen Altersanstieg (s. u.), beeinflusst werden. Bei pathologischen Werten kann von einem Diabetes mellitus (mit Ausnahmen) ausgegangen werden; ein Ausschluss eines Diabetes bei HbA_{1c}-Werten im Referenzbereich ist aber nicht möglich; hier gibt es zu viele andere Faktoren, die zu falsch-niedrigen Werten führen können. Erfolgt die Diabetesdiagnose mit einer HbA_{1c}-Messung, dann ist die Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. o.). Da **HbA_{1c} ein Hämoglobin** ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [12] (siehe auch Infobox). Weiterhin gilt es eine Reihe methodischer Probleme zu beachten [13, 14].

Um die Präzision und Richtigkeit der HbA_{1c}-Messung zu verbessern, wurden inzwischen die erlaubten Fehlergrenzen verringert. So wurde die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle von ± 10 % auf ± 5 % und für die externe Qualitätskontrolle von

± 18 % auf ± 8 % gesenkt [15]. Diese Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) sind mit einer zweijährigen Übergangsfrist im Dezember 2021 in Kraft getreten. Ab Dezember 2023 wird die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle verbindlich von ± 5 % auf ± 3 % abgesenkt.

Merke

Faktoren, die den HbA_{1c}-Wert beeinflussen oder zu Störungen bei der HbA_{1c}-Messung führen. Einflussfaktoren die den HbA_{1c}-Wert

- **senken (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen)**
 - Hämolytische Anämie, verursacht z. B. durch immunologische Vorgänge, Medikamente wie Cephalosporine
 - Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
 - Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
 - Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, pathologische Hämoglobine)
- **erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern)**
 - Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)
 - Splenektomie
 - Alter [16]
 - Ethnizität, der HbA_{1c}-Wert ist ca. 4 mmol/mol Hb (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern als bei Kaukasiern

Störfaktoren, die die HbA_{1c}-Messung verfälschen können

- Vor allem Hämoglobinvarianten, die abhängig von der Messmethode zu einem falschen HbA_{1c}-Messergebnis führen.
- Die meisten heute verwendeten Methoden zur Messung des HbA_{1c}-Werts werden durch die Carbamylierung (wie sie bei schwerer Niereninsuffizienz auftritt) nicht gestört.

Nicht geeignet ist HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose bei

- Neugeborenen (HbF ~90 %)
- Schwangeren zur Diagnose eines Gestationsdiabetes
- Frauen bis ca. 2 Monate post-partum

► **Tab. 5** Vergleich ausgewählter, für die Diabetes-Diagnose relevanter Einflussfaktoren auf den Nüchternplasmaglukose- bzw. den HbA_{1c}-Wert (+ = Einfluss, – = kein oder kaum Einfluss).

	Glucose	HbA _{1c}
Muskelarbeit	+	–
Nahrungsaufnahme	+	–
Ort der Blutabnahme	+	–
Hämoglobinopathien	–	+
Hämatologische Erkrankung	–	+
Erythrozyten-Turnover	–	+
Alter	–	+
Individuelle Variation von Tag zu Tag	+ (12–15 %)	– (<2 %)
Blutprobe	+ (im Vollblut instabil)	– (stabil bis 7 Tage bei Raumtemperatur)

- **hyperglykämisch wirkenden Medikamenten, z. B. Glukokortikoiden, Psychopharmaka bei Einnahme < 2 Monate**
- **Erkrankungen des Pankreas, inkl. Pankreas-OP**
- **Bluttransfusionen, Blutspende, größeren Blutungen (OP, Unfälle)**

Um mögliche Einflüsse auf den HbA_{1c}-Wert zu erkennen, soll ein aktuelles **Blutbild** vorliegen, vor allem, wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diagnose eines Diabetes mellitus beitragen soll. Hilfreich für die Interpretation des HbA_{1c}-Wertes ist die Kenntnis des Hb-Wertes.

Altersabhängigkeit des HbA_{1c}

Der HbA_{1c}-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an [17–23]. Dieser Anstieg kann absolut 4–8 mmol/mol Hb (0,4–0,7 %) betragen. Der Anstieg schränkt neben den methodisch bedingten Unterschieden die Verwendung des HbA_{1c}-Wertes für die Diabetes-Diagnose insbesondere in dem Bereich < 53 mmol/mol Hb (7,0 %) bei Personen ab 60 Jahren ein. ► **Tab. 2** zeigt HbA_{1c}-Referenzwerte bei nicht-diabetischen Erwachsenen in jüngerem, mittlerem und höherem Alter aus zwei deutschen Populationen [19, 20]. Als Referenzbereich werden die 2,5 bis 97,5 Perzentile angegeben. Ein Messwert über dem Referenzbereich muss aber nicht zwingend pathologisch sein [24].

Vor- und Nachteile der Messgrößen Glukose und HbA_{1c}

Die beiden für die Diabetesdiagnose zugelassenen Labormessgrößen Glukose, vor allem die Nüchtern-Plasmaglukose, und HbA_{1c}-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sie sich (► **Tab. 5**).

Vergleich von Glukose und HbA_{1c}

Für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind sowohl Nüchtern-Plasmaglukose, der 2-h-Stundenwert nach oGTT und das HbA_{1c} zugelassen (s. o.). In der DECODE-Studie zeigt sich jedoch, dass eine normale Nüchternplasmaglukose einen Diabetes nicht ausschließt. So fanden sich bei ca. 1/3 der Personen mit einem deutlich diabetischen 2-h-Wert normale Nüchternplasmaglukosewerte [25]. Andererseits schließt ein HbA_{1c} < 48 mmol/mol Hb einen manifesten Diabetes nicht aus. Bei mehr als einem Drittel der Menschen mit einem diabetischen 2-h-Plasmaglukosewert (≥ 11,10 mmol/L bzw. 200 mg/dl) war das HbA_{1c} unterhalb des Schwellenwertes von 48 mmol/mol Hb [26, 27].

Qualitätssicherung

Die interne Qualitätskontrolle für die Glukose- und HbA_{1c}-Messung muss nach Rili-BÄK arbeitstäglich mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen ist einmal pro Quartal erforderlich.

Diese Vorgabe gilt für alle Laborsysteme. Sie sollte auch für „Unit use“-Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik (einzelne Teststreifen oder Küvetten, nach der Definition der Rili-BÄK) gelten, die von Praxen eingesetzt werden und die vom Hersteller für die Diabetes-Diagnose vorgesehen sind. Damit geht diese Empfehlung der KLD über die Anforderung der Rili-BÄK hinaus.

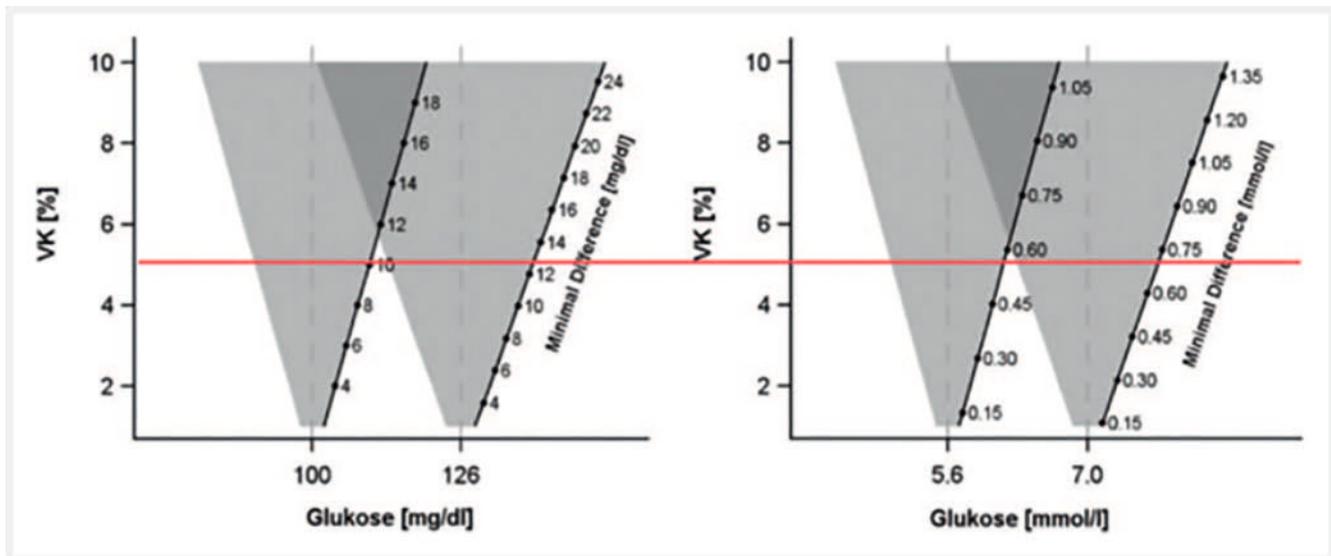
Minimal Difference

Wie soll ein einzelner Messwert unter Berücksichtigung der Messunsicherheit der Messergebnisse bewertet werden?

Bei den Ergebnissen der Messungen von Messgrößen besteht generell die Frage, ob die Abweichung vom diagnostischen klinischen Entscheidungswert so weit entfernt von dieser Entscheidungsgrenze liegt (d. h. größer ist als die Minimal Difference (MD), s. u.), dass dieser Messwert mit Sicherheit als darunter oder darüber liegend bewertet werden kann. Zur Beurteilung dieser Frage sollte die MD herangezogen werden.

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, sollte die analytische Variabilität in Absolutwerten an den Entscheidungsgrenzen angegeben werden. Die sogenannte MD stellt ein Werkzeug dar, um den Anwendern die Bedeutung des zufälligen Fehlers bei der Messung zu veranschaulichen, und berechnet sich aus der Standardabweichung (SD) ($MD = 2 \times SD$) (► **Abb. 2**) [28].

Die MD, die im jeweiligen Labor erfragt werden sollte, gibt konkrete Konzentrationen in absoluten Werten an, ab denen sich ein Messwert von einem diagnostischen klinischen Entscheidungswert unterscheidet. Bei einem klinischen Entscheidungswert für die Nüchternplasmaglukose von 7,0 mmol/L (126 mg/dl) sollte die MD nicht > 0,7 mmol/L (> 12,6 mg/dl) sein. Entsprechendes gilt für einen klinischen HbA_{1c}-Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5 %). Hier sollte die MD nicht > 2 mmol/mol Hb (> 0,3 %) betragen.



► **Abb. 2** Minimal Difference, angegeben in der Einheit der Glukosebestimmung (mmol/l bzw. mg/dl) für die betrachteten diagnostischen klinischen Entscheidungswerte in Abhängigkeit vom Variationskoeffizienten. Liegen die Messwerte unterhalb des Überschneidungsbereichs der eingezeichneten Trichter, können die diagnostischen klinischen Entscheidungswerte analytisch voneinander unterschieden und somit für die Diagnosestellung herangezogen werden.

► **Tab. 6** In der Routinediagnostik verwendete Insel-Autoantikörper bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus. Daten nach [29].

Antigen	Insel-Autoantikörper	Prävalenz bei Erstdiagnose ²
Glutamatdecarboxylase	GADA	60–85 %
Insulinoma-assoziiertes Antigen-2	IA-2A	50–85 %
Zinktransporter ZnT8	ZnT8A	50–80 %
Insulin	IAA ³	Erwachsene: < 30 % Kinder < 5 Jahren: > 90 %
Verschiedene Inselzellantigene	ICA ⁴	variabel

1. Es gibt inzwischen zertifizierte Kombinationsteste mit denen GADA, IA-2A und ZnT8A gleichzeitig gemessen werden können.
2. Die Prävalenzangaben sind auf Grund der eingeschränkten Studienlage unter Vorbehalt zu sehen.
3. Die Prävalenz der IAA korreliert invers mit dem Alter des Patienten bei der Diabetes-Diagnose.
4. Auf Grund der Messmethode (indirekte Immunfluoreszenz auf humanem Pankreasgewebe) ist die Beurteilung des Testergebnisses von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Der Test liefert nur semiquantitative Ergebnisse und ist daher obsolet.

Bestimmung von Insel-Autoantikörpern

Die Messung von spezifischen Insel-Autoantikörpern (AAK) ist für die Differenzialdiagnose der verschiedenen Diabetes-Typen ausgesprochen wichtig (► **Tab. 6, 7**) [29]. So kann das Vorliegen von Insel-AAK als frühes Stadium in der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus gewertet werden, ohne dass Symptome bzw. meta-

► **Tab. 7** Indikation für die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern. Daten nach [29].

- Frühdiagnostik eines Typ-1-Diabetes bei Personen mit Typ-1-Diabetes in der Familie, im Rahmen von Screening-Programmen oder Studien (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA)
- Sicherung der Diagnose eines Typ-1-Diabetes (GADA/IA-2A/ZnT8A/IAA bis 14 Tage nach Beginn der Insulintherapie)
- Sicherung der Diagnose eines LADA (GADA/IA-2A/ZnT8A) [27]
- Diabetes bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICPI). Die Insel-Autoantikörper können positiv oder negativ sein [28]
- Differentialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

bolische Veränderungen vorliegen. Da sich die Insel-AAKs oft Jahre vor der klinischen Manifestation bei Personen mit hohem Erkrankungsrisiko nachweisen lassen, stellen sie wichtige prädiktive und frühdiagnostische Marker dar. Auch für die Differenzialdiagnostik von Patienten mit Insulinmangel aufgrund einer autoimmunen Betazelldestruktion und von Patienten mit klinisch recht ähnlichem „severe-insulin-deficient“-Diabetes (SIDD) [30–32], die aber beide eine unterschiedliche Prognose haben, ist die Antikörperdiagnostik zielführend. Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei Patienten bei autoimmun-polyglandulären Syndromen ist Insel-AAK-Bestimmung ebenfalls hilfreich.

Anders als bei klassischen Labormessgrößen in der Diabetologie, wie z. B. Glukose, HbA1c, C-Peptid und Insulin, die molekular genau definiert sind, weisen Insel-AAK eine hohe biologische Variabilität auf. Daher sind eine molekulare Definition und somit

► **Tab. 8** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. Daten nach [43].

	Typ-1-Diabetes ¹	Typ-2-Diabetes	MODYs
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen
Vererbung	variabel	variabel	autosomal dominant; Diabetes in ≥ 3 Generationen
Häufigkeit unter allen Diabetestypen	5–10 %	90–95 %	ca. 2 %
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum (absoluten) Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der β-Zellen
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	Akut: Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, variable Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes (auch Metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ
Neigung zur Ketose	ja	nein	nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainsulin/Serum-C-Peptid HOMA-B ²	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	ja	nein	nein
Insulinresistenz HOMA-IR ²	nein	ja	nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, GLP-1-RA, Insulin	evtl. keine, OADs, Insulin (je nach MODY-Typ)

¹ Der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA wird die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern empfohlen.

² HOMA-B bzw. Homa-IR Homeostasis Model Assessment zur Quantifizierung der β-Zellfunktion² und der Insulinresistenz³.

GLP-1-RA = Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist; MODYs = Maturity-Onset Diabetes of the Young; OADs = orale Antidiabetika.

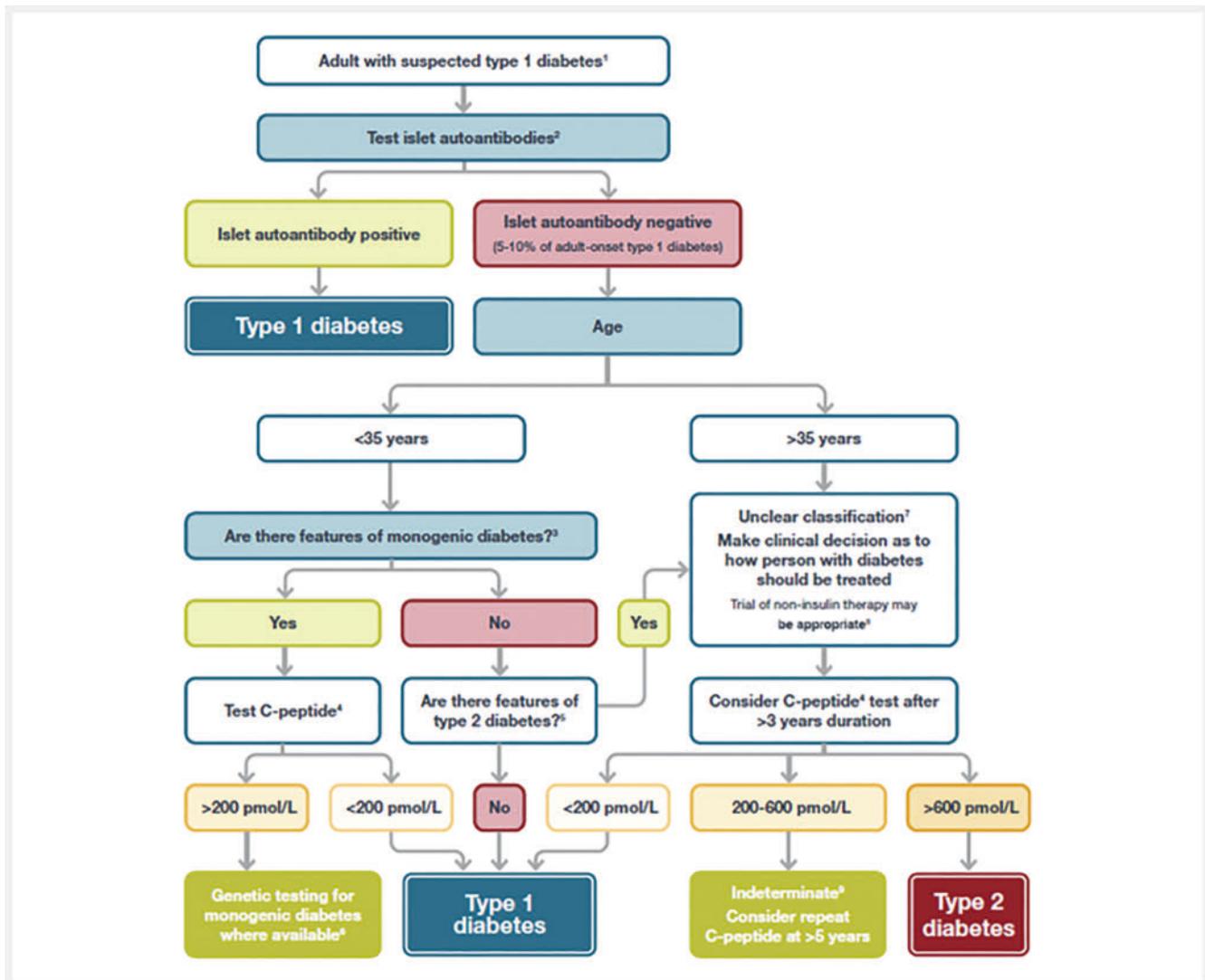
auch eine Standardisierung unmöglich [29, 33]. Die biologische Variabilität beruht auf verschiedenen Faktoren:

- Die Insel-AAK werden von den jeweiligen Menschen individuell produziert und unterscheiden sich damit in ihrer Aminosäuresequenz und somit in der Bindungsregion des Autoantigens.
- Die Insel-AAK sind polyklonal, das heißt sie unterscheiden sich auch molekular innerhalb einer einzelnen Person (auch in einem Individuum weisen Autoantikörper eine unterschiedliche Affinität für das Antigen auf).
- Die von Insel-AAK erkannten Epitope sind meist Konformations-Epitope. Das heißt, dass nicht nur eine bestimmte Aminosäuresequenz, sondern auch sekundäre bzw. tertiäre Proteinstrukturen erkannt werden. Daher ist ein Test, der nur auf einem Epitop beruht, nicht ausreichend. Mit falsch negativen Ergebnissen muss gerechnet werden.
- Die Insel-AAK variieren im Zeitverlauf. Das bedeutet, dass sich die Insel-AAK eines Patienten im Verlaufe der Zeit bezüglich der Immunglobulin-Isotypen, Subtypen (IgG1–4) und der Ziel-epitope verändern können.

Bei der Bestimmung der verschiedenen Insel-Autoantikörpern ist damit die Messgröße nicht genau molekular definiert. Die Autoantikörper sind also nicht selbst, sondern über die Erkennung ihres Zielantigens und über ihren Isotyp definiert und werden auch so bestimmt. Eine Vergleichbarkeit der Messwerte, wenn diese in verschiedenen (Spezial-) Laboratorien erfolgen, muss über eine externe Qualitätssicherung und mögliche Verwendung von Referenzmethoden unter der Verwendung von Insel-AAK Standards erfolgen [34]. In der Praxis sollten nur noch unabhängig evaluierte Insel-AAK-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden.

Messung der β-Zellfunktion

Die Messung der Funktionalität der β-Zellen in den Langerhans'schen Inseln im Pankreas ist nicht nur für die Typisierung eines Diabetes [35], bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [36] und Prädiabetes mit deren Subtypen zunehmend wichtig [30–32], sondern auch für die Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-



► **Abb. 3** Fluss-Diagramm zur Differentialdiagnose von Typ-1-, Typ-2-Diabetes und MODY. Quelle: Holt, RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2021; 44: 2589–2625. [rerif] *Die C-Peptid-Konzentrationsangaben können je nach Labormethode variieren.

Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist [36]. Mit Hilfe des HOMA-Modells (Homeostasis Model Assessment) ist es möglich, eine qualitative Aussage zu dem Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten β -Zellsekretion zu treffen [37, 38].

Die β -Zellen sezernieren in äquimolarer Menge Insulin und C-Peptid als die beiden β -Zell-spezifischen intrazellulären Spaltprodukte von Proinsulin ins Blut. Bereits bei der ersten Passage durch die Leber wird bis zu 90% des sezernierten Insulins dort abgebaut. C-Peptid dagegen wird vorwiegend (ca. 80%) in den Nieren eliminiert [39, 40]. Beide Peptidhormone sind mit immunologischen Methoden in Heparin-/EDTA-Plasma-Proben oder Serum messbar. Auf Grund der wesentlich längeren in vivo-Halbwertszeit von C-Peptid im Vergleich zu Insulin, der weitgehenden Resistenz von C-Peptid gegenüber Abbau in hämolyisiertem Blut und der besseren labormedizinischen Standardisierung der Messung von C-Peptid in Immunoassays [33], ist die C-Peptid-Messung als Surrogat-Parameter der β -Zellfunktion der Insulinmessung überlegen.

Die Beurteilung der C-Peptid-Konzentration im Serum wird allerdings umso problematischer je niedriger die Filterfunktion der Nieren (eGFR) ist [41]. Sinkt die eGFR <50 ml/min, steigt die C-Peptid-Konzentration im Blut deutlich an. Somit macht die Messung des C-Peptids zur Beurteilung der β -Zellfunktion bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion keinen Sinn.

Wie bei vielen anderen Messmethoden, hängt beim C-Peptid die Reproduzierbarkeit der Messung (VK), sowie die untere Nachweisgrenze von den verwendeten Assays ab [42]. Daher sollte die Messgüte bei diesen Messgrößen labor-intern verifiziert werden, bevor sie bei der Differentialdiagnostik des Diabetes klinisch eingesetzt werden.

Differentialdiagnostik

Die differentialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in ► **Tab. 8** aufgelistet. Das kürzlich von der ADA

► **Tab. 9** Stadien des Typ-1-Diabetes.

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Merkmale	Insel-Autoimmunität Normoglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Dysglykämie Präsymptomatisch	Insel-Autoimmunität Hyperglykämie (siehe ► Abb. 1) * 3a: Präsymptomatisch 3b: Symptomatisch
Diagnose-Kriterien	≥ 2 Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper können nicht (mehr) vorhanden sein

* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Die Stadien des Typ-1-Diabetes bieten gemeinsame globale Anstrengungen, diabetische Ketoazidosen zu verhindern und die Progression des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zu verzögern.

und EASD konsentrierte Diagnose-Fließschema ist in diesem Zusammenhang ebenfalls hilfreich (► **Abb. 3**) [44]. Der Diagnose-Algorithmus ist von zunehmender Bedeutung, da die verschiedenen Diabetestypen sehr unterschiedliche Therapiestrategien erfordern und eine unterschiedliche Langzeitprognose besitzen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei jedem klinisch und laborchemisch eindeutigen Typ-1-Diabetes zusätzlich ein sicherer Ausschluss eines MODY-Diabetes mit erheblichem finanziellen Aufwand erfolgen sollte. Bei unklarem Diabetestyp sollte jedoch eine Differenzialdiagnostik eingeleitet werden, wobei sowohl C-Peptid-Konzentrationen als auch Autoantikörper-Titer je nach Labor und deren Analysen variieren können.

Typ-1-Diabetes – Stadien und Frühdiagnostik

In einer neuen Einteilung werden drei Stadien des Typ-1-Diabetes definiert (► **Tab. 9**); Stadium 1: multiple (≥ 2) Insel-Autoantikörper positiv, normale Plasmaglukosewerte (Normoglykämie), keine klinischen Symptome; Stadium 2: Insel-Autoantikörper positiv, erhöhte Plasmaglukosewerte (Dysglykämie), keine klinischen Symptome; Stadium 3: erhöhte Plasmaglukosewerte (Hyperglykämie, s. o.) mit oder ohne klinische Symptome, Insel-Autoantikörper meist positiv/können negativ werden) [45, 46]. Multiple Insel-Autoantikörper sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Diabetes [47] und eine Indikation zur Intervention im Rahmen von klinischen Studien, die den fortschreitenden Verlust von Betazellen verzögern oder verhindern sollen.

Ein Screening auf präsymptomatischen Typ-1-Diabetes durch Screening-Tests zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Insulin, GAD, IA-2 oder Zink-Transporter-8 wird derzeit im Rahmen von Screening-Programmen (z. B. Fr1da, <https://www.fr1da.de>), klinischen Forschungsstudien, und für Familienmitglieder eines Probanden mit Typ-1-Diabetes empfohlen. Durch Früherkennung, Schulung und Monitoring kann bei Betroffenen im Stadium 1 und 2 das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose bei klinischer Manifestation verhindert werden. Dies kann zu einer Verminderung der damit verbundenen kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität, einer verbesserten Betazellrestfunktion durch frühzeitige Therapie, und einer besseren Langzeitstoffwechseleinstellung beitragen [48].

LADA

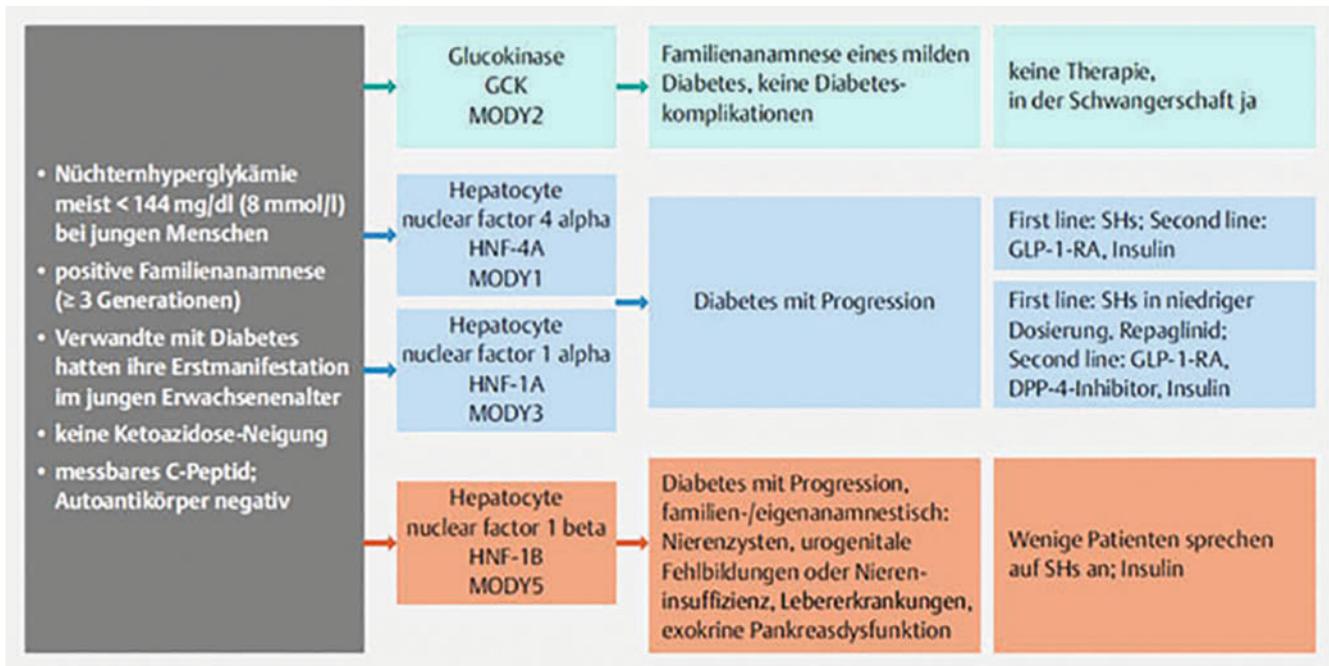
Der LADA ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes, der vor allem bei erwachsenen Menschen (> 35 Jahre) auftritt und genotypisch und phänotypisch extrem heterogen ist. Hinweise auf einen LADA ergeben sich aus einer positiven Familienanamnese für autoimmunologische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Zöliakie, Vitiligo mit und ohne Typ-1-Diabetes) und Normal- bis Übergewicht. Lebensstiländerungen mit Reduktion eines Übergewichtes, Steigerung der körperlichen Aktivität und orale Antidiabetika können therapeutisch effektiv sein und entsprechen damit phänotypisch einem Typ-2-Diabetes. Es kommt jedoch auffallend schnell (innerhalb von Monaten oder 1–2 Jahren) zu einer Therapieverschlechterung mit relativ niedrigen C-Peptidwerten. Spätestens dann sollte die Diagnose Typ-2-Diabetes überdacht und Insel-Autoantikörper gemessen werden, um frühzeitig eine Insulintherapie einzuleiten [49, 50]. Wegen der häufig eingeschränkten Spezifität der Autoantikörper-Bestimmungen gibt es bei den LADA-Patienten sowohl „echte“ Patienten mit Typ-1-Diabetes und Patienten mit Typ-2-Diabetes mit falsch positivem Antikörpertest. Ein aktueller systematischer Review zeigt eine hohe Inzidenz von Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, wobei die weltweiten Inzidenzen bei Asiaten am niedrigsten und in den nordischen Ländern am höchsten ist. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen [51].

MODY

Unter dem Begriff MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) werden verschiedene Diabetestypen zusammengefasst, deren Diagnose meist vom jugendlichen bis zum Erwachsenenalter gestellt wird und deren Ursache auf bekannten genetischen Mutationen beruht. Der Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen ist in ► **Abb. 4** dargestellt.

Pankreopriver Diabetes mellitus

Ein Diabetes, der sich aufgrund von Erkrankungen des Pankreas entwickelt, wird unter dem Begriff pankreopriver Diabetes mellitus subsummiert. Die diagnostischen Kriterien sind in ► **Tab. 10** aufgelistet.



► **Abb. 4** Die häufigsten MODY-Formen: Klinik, Gene, Protein, Therapie, Vererbung. Daten nach [52, 56] und MODY Probability Calculator (www.diabetesgenes.org). SHs = Sulfonylharnstoffe; GLP-1-RA = Glucagon-like Peptide 1-Rezeptoragonist; DPP-4 = Dipeptidylpeptidase-4; MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young

► **Tab. 10** Diabetes-Diagnose aufgrund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas. Daten nach [53].

Kriterien	Ausprägung
Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	<ul style="list-style-type: none"> exokrine Pankreasinsuffizienz (nachgewiesen mittels Stuhltests auf Elastase-1 oder eines direkten Funktionstests) pathologische Bildgebung des Pankreas (Sonografie, Endosonografie, MRT, CT) Fehlen von Autoantikörpern als Hinweis für einen Typ-1-Diabetes
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> gestörte Betazellfunktion (z. B. HOMA-B, C-Peptid-Glukose-Quotient) keine stark erhöhte Insulinresistenz (z. B. HOMA-IR) reduzierte Inkretinsekretion (z. B. GLP-1, pankreatisches Polypeptid) niedrige Konzentrationen von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K)

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment für Insulin Resistenz; HOMA-B = Homeostasis Model Assessment der Beta-Zell-Funktion; CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie; GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1.

Screening

Zum primären Screening auf Typ-2-Diabetes wird ein Diabetes-Risiko-Test empfohlen.

Folgende Fragebögen werden empfohlen:

- Deutscher Diabetes-Risiko-Test (<https://drs.dife.de/>)
- FINDRISK-Fragebogen (<https://www.diabetesstiftung.de/findrisk>)

Bei erhöhten Scores, manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, z. B. Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride oder LDL-Cholesterin oder erniedrigtes HDL-Cholesterin), oder bei einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Gestationsdiabetes, PCOS (Polycystisches-Ovar)-Syndrom oder

nichtalkoholischer Fettleber vorgehen wie in ► **Abb. 1** beschrieben.

Während viele Daten zur Prävalenz des Diabetes mellitus in verschiedenen Bereichen in Deutschland erhoben wurden, fehlt ein systematisches Screening in Kliniken in Hinsicht auf den Anteil von Menschen mit Diabetes die dort behandelt werden. Nach einer Untersuchung des Universitätsklinikums Tübingen wiesen 24% der neu ins Klinikum aufgenommenen Patienten einen Prädiabetes und 22% einen manifesten Diabetes auf, wobei bei jedem 6. Menschen mit Diabetes die Erkrankung vorher nicht bekannt war [54]. Die Studienautoren empfehlen daher, jeden stationär aufgenommenen Patienten mit einem Alter > 50 Jahre auf Diabetes zu screenen.

Ausblick

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass dem 1-h-Wert bei oGTT ein höherer prädiktiver Wert für einen Typ-2-Diabetes zukommt als dem 2-h-Wert. Es wurde sogar eine Petition publiziert, die fordert, den 2-h-Wert durch den 1-h-Wert ($\geq 8,60$ mmol/L (155 mg/dl)) beim oGTT zu ersetzen [55].

INFORMATIONEN/LINKS

Adressen im Internet

<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>

- Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien.html>

Interessenkonflikt

R. Landgraf erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonore: Astra Zeneca, Berlin Chemie, Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma. Andere Aktivitäten: Bevollmächtigter des Vorstands der Deutschen Diabetes-Stiftung, Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinien Diabetes.

L. Heinemann ist Anteilseigner des Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss. Er ist Berater einer Reihe von Firmen, die neue diagnostische und therapeutische Optionen für die Diabetestherapie entwickeln.

E. Schleicher hat keinen Interessenkonflikt.

C. Gerdes hat keinen Interessenkonflikt

A. Petersmann erhielt Berater- und Vortragshonore von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Technopath.

D. Müller-Wieland erklärt potenzielle Interessenkonflikte: Mitglied in Advisory Boards und Vortragshonore: Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, AstraZeneca, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi.

U.A. Müller hat seit 2010 keine persönlichen Honorare oder Reisekosten von pharmazeutischen Unternehmen erhalten. Public declaration of interests: <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Dol/Mueller.pdf>

G. Freckmann ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IfDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonore von Abbott, Berlin Chemie, Bodysense, Dexcom, Lilly, Novo Nordisk, Roche und Terumo.

M. Thaler hat keinen Interessenkonflikt

A.G. Ziegler erhielt Berater- und Vortragshonore von Provention Bio, Novo Nordisk, und Sanofi

M. Nauck erhielt Berater- und Vertragshonore von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Technopath, Novartis, Amgen.

Literatur

- [1] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36: 1075–1081
- [2] Chen X, Affinati AH, Lee Y et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1170–1176
- [3] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Im Internet: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/schwangerschaft-mutterschaft/>
- [5] Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hrsg. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 057-008. 2018; 2. Auflage. Zugriff am 14.08.2019 unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf
- [6] Kleinwechter H. Gestational diabetes mellitus – update 2022. *MMW Fortschr Med* 2022; 164 (Suppl. 1): 29–34
- [7] Pleus S, Heinemann L, Freckmann G et al. Glukosemessung in der Diabetesdiagnostik und -therapie: Laboratoriumsmedizinische Untersuchung inkl. Patientennahe Sofortdiagnostik, Blutglukoseselbstmessung und kontinuierliches Glukosemonitoring. *Diabetologie* 2021; 17: 52–60
- [8] Freckmann G, Heinemann L, Pleus S et al. Messqualität bei der Glukosemessung im Rahmen der Diabetesdiagnose und -therapie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 413–417
- [9] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105: 341–355. Im Internet: <https://www.aeksa.de/files/149E1CFC482/400RichtlinieLabor.pdf>
- [10] Fischer MM, Hannemann A, Winter T et al. Relative Efficacy of Different Strategies for Inhibition of in Vitro Glycolysis. *Clin Chem* 2021; 67: 1032–1034
- [11] Heinemann L, Adamczewski H, Neumann Ch et al. Gemeinsames Positionspapier der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und DGKL und der Kommission Apotheker in der Diabetologie BAK/DDG zur Herstellung einer oGTT-Lösung für die Diagnose eines Diabetes einschließlich eines Gestationsdiabetes. *Diabetologie* 2020; 15: 470–471
- [12] Landgraf R. HbA1c in der Diabetes-Diagnostik. *Der Goldstandard?* *Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [13] Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA1c Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 687–695
- [14] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. Higher HbA1c Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res* 2018; 50: 728–734
- [15] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“. *Deutsches Ärzteblatt* 2019; Im Internet: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/QS/Rili_BAEK_Qualitaets-sicherg_LaboratoriumsmedUntersuchungen_2019.pdf
- [16] Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31: 1991–1996
- [17] Baker L, Maley JH, Arévalo A et al. Real-world characterization of blood glucose control and insulin use in the intensive care unit. *Sci Rep* 2020; 10: 10718
- [18] Pieri M, Paleari R, Dalfrá MG et al. Reference intervals for HbA1c partitioned for gender and age: a multicenter study. *Acta Diabetol* 2016; 53: 1053–1056
- [19] Roth J, Müller N, Lehmann T et al. HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 637–642
- [20] Masuch A, Friedrich N, Roth J et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 20

- [21] Ma Q, Liu H, Xiang G et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep* 2016; 4: 737–740
- [22] Wu L, Lin H, Gao J et al. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA1c for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study. *PLoS One* 2017; 12: e0184607
- [23] Qi J, Su Y, Song Q et al. Reconsidering the HbA1c Cutoff for Diabetes Diagnosis Based on a Large Chinese Cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 86–92
- [24] Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T et al. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 420–431
- [25] The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–654
- [26] van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; 33: 61–66
- [27] Peter A, Fritsche A, Stefan N et al. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 234–237
- [28] Keutmann S, Zylla S, Dahl M et al. Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus: Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. *Diabetes Ther* 2020; 11: 293–303
- [29] Thaler M, Roos M, Petersmann A et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetologie* 2022, online ahead of print
- [30] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369
- [31] Wagner R, Heni M, Tabák AG et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 2021; 27: 49–57
- [32] Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022. doi:10.1007/s00125-021-05625-x online ahead of print
- [33] Horber S, Achenbach P, Schleicher E et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 2020; 39: 107359
- [34] Lampasona V, Pittman DL, William AJ et al. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. *Clin Chem* 2019; 65: 1141–1152
- [35] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803–817
- [36] Fritsche A, Heni M, Peter A et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130: 200–204
- [37] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419
- [38] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495
- [39] Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R et al. Renal metabolism of C-peptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 494–498
- [40] Bonser AM, Garcia-Webb P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297–352
- [41] D'Elia JA, Mulla CH, Liu J et al. Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 1–7
- [42] de Leur K, Vollenbrock Ch, Dekker P et al. How low is really low? Comparison of two C-peptide assays to establish residual C-peptide production in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2022; 39: e14785
- [43] Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung Version 1. 2021. AWMF Register Nr. nvl-001. Im Internet: www.leitlinien.de/themen/diabetes
- [44] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44: 2589–2625
- [45] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964–1974
- [46] Committee, A.D.A.P.P. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S17–S38
- [47] Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479
- [48] Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022; 71: 610–623
- [49] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 674–686
- [50] Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care* 2021; 44: 2449–2456
- [51] Harding JL, Wander PL, Zhang X et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care* 2022; 45: 994–1006
- [52] Badenhop K. MODY und andere monogenetische Diabetesformen. *Diabetologie* 2017; 13: 453–463
- [53] Bojunga J, Schlereth F. Type 3c diabetes mellitus-prevalence, diagnosis, special aspects of treatment. *Diabetologie* 2018; 14: 269–277
- [54] Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 123–129
- [55] Bergman M, Manco M, Sesti G et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 146: 18–33
- [56] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 237–250