

Diabetologie 2022 · 18:41–48  
<https://doi.org/10.1007/s11428-021-00847-4>  
 Angenommen: 2. Dezember 2021  
 Online publiziert: 11. Januar 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022



# Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021

Erwin Schleicher<sup>1,2</sup> · Christian Gerdes<sup>3</sup> · Astrid Petersmann<sup>4,5</sup> · Dirk Müller-Wieland<sup>6</sup> · Ulrich A. Müller<sup>7</sup> · Guido Freckmann<sup>8</sup> · Lutz Heinemann<sup>9</sup> · Matthias Nauck<sup>4,10</sup> · Rüdiger Landgraf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department für Diagnostische Medizin, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup> Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, Neuherberg, Deutschland; <sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; <sup>4</sup> Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; <sup>5</sup> Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; <sup>6</sup> Medizinische Klinik I, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; <sup>7</sup> Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Dr. Kielstein Ambulante Medizinische Versorgung GmbH, Jena, Deutschland; <sup>8</sup> Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>9</sup> Science-Consulting in Diabetes GmbH, Kaarst, Deutschland; <sup>10</sup> Universitätsmedizin, DZHK („German Centre for Cardiovascular Research“), „Partner Site Greifswald“, Greifswald, Deutschland; <sup>11</sup> Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), Düsseldorf, Deutschland

Dieser Beitrag wurde erstpubliziert in *Diabetologie und Stoffwechsel* (2021) 16 (Suppl 2): S110–118, <https://doi.org/10.1055/a-1515-8638>. Nachdruck mit freundl. Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG. Die Urheberrechte liegen bei den Autor\*innen.

Das Autorenteam hat die Praxisempfehlung für die Kommission Diabetes Labordiagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) verfasst.

## Aktualisierungshinweis

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



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

## Definition des Diabetes mellitus

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

## Klassifikation

### Typ-1-Diabetes

- $\beta$ -Zell-Zerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt, meist immunologisch vermittelt
- Checkpointinhibitorinduzierter Diabetes
- LADA („latent autoimmune diabetes in adults“), ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes im höheren Alter, wird dem Typ-1-Diabetes zugeordnet

### Typ-2-Diabetes

- Kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem weitgehenden sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz

- Ist häufig assoziiert mit anderen Erkrankungen (Hypertonie, Adipositas, Lipidstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, COPD, Fettleber, Depression)

## Andere spezifische Diabetestypen

- Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose, Pankreaskarzinom, nach Pankreaschirurgie)
- Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom)
- Medikamentös-chemisch induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alphainterferon, Pentamidin)
- Infektionen
- Seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes

## Infobox 1

**DDG-Praxisempfehlungen Download**  
 Auf der Webseite der Deutschen Diabetes Gesellschaft (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/leitlinien>) befinden sich alle PDF zum kostenlosen Download.

**Tab. 1** Diagnose des Gestationsdiabetes (75-g-oGTT). Ein Diabetes liegt vor, wenn 1 Kriterium erfüllt ist. Zur Präanalytik der Glukosebestimmung wird auf Kap. 3.2.2.1 und die Leitlinie zum Gestationsdiabetes verwiesen

	Venöses Plasma	
	mmol/l	mg/dl
Nüchtern	≥5,1	≥92
60 min	≥10,0	≥180
120 min	≥8,5	≥153

**Tab. 2** Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

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

Testdurchführung am Morgen

- Nach 8–12 h Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Nach einer ≥3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung (≥150 g KH pro Tag)
- Im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht Rauchen vor oder während des Tests

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

Test kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus festgestellt wurde

Die Herstellung der Glukoselösung durch den Apotheker/Arzt selbst wird von der DDG aus haftungsrechtlichen und medizinischen Gründen abgelehnt; s. Stellungnahme von KLD und AGDT auf der Webseite der DDG. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen auch ist Voraussetzung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten

**Infobox 2**

**Inhaltliche Änderungen gegenüber der Vorjahresfassung**

- *Änderung 1:* Spezifizierung des metabolischen Syndroms, S. S110
- *Begründung:* Update
- *Änderung 2:* Korrektur und Spezifizierung der Angaben, S. S111
- *Begründung:* Korrektur und Spezifizierung der Angaben
- *Änderung 3:* Korrektur und Spezifizierung der Angaben, S. S112–S113
- *Begründung:* Korrektur und Spezifizierung der Angaben
- *Änderung 4:* Ergänzende Angabe und Update, S. S113–S114
- *Begründung:* Ergänzende Angabe und Update
- *Änderung 5:* Ergänzende Angaben, S. S116–S117
- *Begründung:* Ergänzende Angaben
- *Änderung 6:* Ergänzende Angabe, S. S116
- *Begründung:* Ergänzende Angabe
- *Änderung 7:* Ergänzende Angabe und Streichung einer noch nicht relevanter Aussage, S. S118
- *Begründung:* Ergänzende Angabe und Streichung einer noch nicht relevanten Aussage
- *Änderung 8:* Korrektur/Update, S. S117
- *Begründung:* Korrektur/Update
- *Änderung 9:* Vereinfachung der **Abb. 1**, S. S112
- *Begründung:* Vereinfachung der **Abb. 1**

- Genetische Defekte:
  - der β-Zell-Funktion (z. B. MODY- und neonatale Formen)
  - der Insulinwirkung
- Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können

- Messgröße venöse Plasmaglukose
- Gelegenheitsplasmaglukosewert von ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) oder
  - Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl; Fastenzeit 8–12 h) oder
  - oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl; Vorgaben für die Durchführung s. **Tab. 2**) oder

**Gestationsdiabetes**

Erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukoseverwertungsstörung [1].

**Diagnostik**

**Diagnosekriterien**

**Diabetes mellitus**

Die aufgelisteten Diagnosekriterien entsprechen den Empfehlungen der internationalen Diabetesfachgesellschaften (IDF, ADA, EASD usw.) und der WHO.

- Messgröße HbA<sub>1c</sub>-Wert
- HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥48 mmol/mol Hb (HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥6,5%)

**Abnormal erhöhte Nüchtern-glukosewerte**

IFG („impaired fasting glucose“, *abnormale Nüchternglukose*) für den Bereich der Nüchternglukose von 5,6 mmol–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) im venösen Plasma.

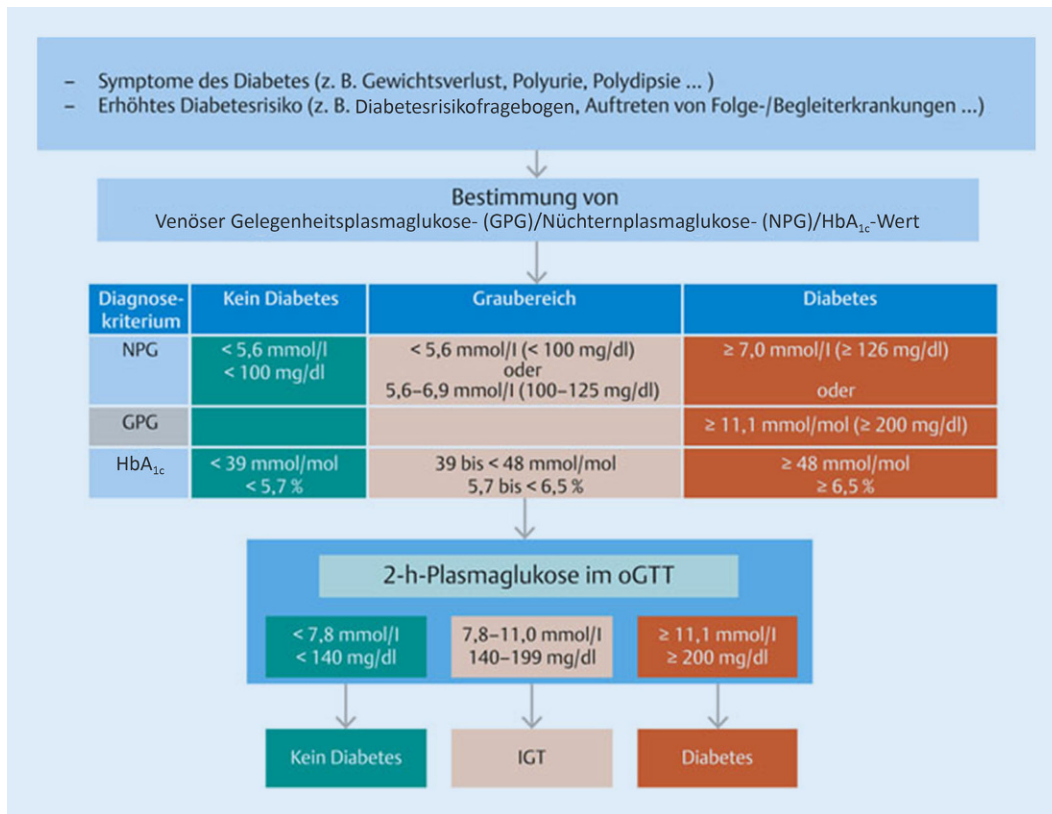
**Gestörte Glukosetoleranz**

IGT („impaired glucose tolerance“) entspricht einem 2-h-Plasmaglukosewert im oGTT im Bereich von 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) bei Nüchternglukosewerten von 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) im venösen Plasma.

Bei vielen Menschen mit einer Glukoseverwertungsstörung bestehen eine IFG und eine IGT. Beide Bedingungen müssen erfüllt sein. In Empfehlungen von vielen Diabetesfachgesellschaften wird ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 39–48 mmol/mol Hb (5,7–6,4%) als Prädiabetes bezeichnet (s. **Tab. 4** zur Altersabhängigkeit des HbA<sub>1c</sub>-Werts).

**Gestationsdiabetes**

Die in **Tab. 1** angegebenen klinischen Entscheidungswerte im oGTT beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [1]. Sie unterscheiden sich nur unwesentlich von den bisher gültigen Werten. Allerdings reicht zur Diagnose jetzt die Überschrei-



**Abb. 1** ◀ Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Aus praktischen Gründen empfiehlt die Kommission Labordiagnostik der DDG und DGKL eine gleichzeitige Messung von Glukose- und HbA<sub>1c</sub>-Wert, da sich diese Parameter ergänzen (s. **Tab. 5**). Wenn Plasmaglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine andere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT erfolgen. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 2 Wochen, oGTT oraler Glukosetoleranztest, IFG „impaired fasting tolerance“, IGT „impaired glucose tolerance“

zung eines Werts aus, während früher 2 Werte erhöht sein mussten.

Bei Schwangeren, bei denen der Nüchternplasmaglukosewert in der Nähe des klinischen Entscheidungswerts liegt, soll die Messung innerhalb von 1 Woche wiederholt werden.

## Diagnostisches Vorgehen

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

Zur Messung von venöser Plasmaglukose- und HbA<sub>1c</sub>-Werte zur Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen. Dies ist in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) einheitlich für Zentrallaboratorien sowie auch für die patientennahe Sofortdiagnostik („point-of-care-testing“ [POCT]) festgelegt [2]. Dabei ist die Teilnahme an Ringversuchen bisher für POCT-Methoden, die in Praxen eingesetzt werden, nicht verbindlich. Wenn POCT-Systeme vom Hersteller für die Diagnose zugelassen sind, empfiehlt die Kommission Labordiagnostik DDG für den Einsatz in der Diagnostik

jedoch zusätzlich eine erfolgreiche Teilnahme an externen Ringversuchen.

Die Vorgaben für die Durchführung eines oGTT sind in **Tab. 2** gelistet.

## Ausgewählte analytische Gesichtspunkte

**Präanalytik der Glukosemessung.** Sehr wichtig ist eine adäquate präanalytische Handhabung des Bluts. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass im entnommenen Blut die Glykolyse vollständig gehemmt wird. Dafür ist der Zusatz von Zitrat plus Fluorid notwendig; Fluorid allein ist nicht ausreichend. Die zurzeit am Markt befindlichen Blutentnahmeröhrchen mit Glykolysehemmern weisen bei der Handhabung verschiedene Probleme auf, die in **Tab. 3** dargestellt sind.

Alternativ wird empfohlen, Röhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung nach der Blutentnahme umgehend zu zentrifugieren. Wird ein Zeitfenster von 30 min bis zur Zentrifugation überschritten, sollten die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse (und damit falsch-niedriger Glukosewerte) verworfen werden. Nach der Zentrifuga-

tion muss der Plasmaüberstand von den Blutzellen getrennt werden. Dies erfolgt während der Zentrifugation durch ein Gel (Gelröhrchen). Das Abheben des Plasmaüberstands unmittelbar nach der Zentrifugation ist eine Alternative.

Bei konsequenter und optimaler präanalytischer Handhabung der Blutentnahmeröhrchen kann es in der Praxis zu einer höheren Diabetesdiagnoserate kommen. Dies stellt keine Überdiagnose dar.

**HbA<sub>1c</sub> zur Diagnose.** Die Verwendung eines einzelnen HbA<sub>1c</sub>-Werts für die Diagnose ist zurzeit nicht generell zu empfehlen, da HbA<sub>1c</sub>-Werte von verschiedenen Faktoren einschließlich dem diabetesunabhängigen Altersanstieg (s. **Tab. 4**; [5]) beeinflusst werden und insbesondere auch eine Reihe methodischer Probleme besteht. Allerdings sollten die methodischen Probleme durch folgende Maßnahmen verbessert werden:

Die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle wurde von ±10% auf 5% und für die externe Qualitätskontrolle von ±18% auf ±8% gesenkt. Diese Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) trat

**Tab. 3** Kommerziell erhältliche Blutentnahmegefäße, die durch Zusatz von Fluorid und Zitrat eine vollständige Glykolysehemmung erzielen (s. Homepages der Hersteller)

Hersteller	Produktname	Korrekte Füllung absolut notwendig	Ausreichendes Mischen erforderlich	Korrekturfaktor
Greiner Bio-One	Vacurette® 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 (Vacurette® FC Mix) befindet sich in den Blutentnahmeröhrchen ein Granulat. Die Röhrchen müssen nach der Bluteinfüllung 10-mal geschwenkt werden, um eine ausreichende Lösung und Durchmischung mit dem Glykolysehemmer zu erreichen. Bei den Blutentnahmeröhrchen der Firma Sarstedt (S-Monovette® GlucoEXACT) und der Firma Kabe (Primavette®, KABEVETTE®) 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 gefüllt sind, und diese von der Analyse ausschließen, und um andererseits den Verdünnungsfaktor von 1,16 zu berücksichtigen

**Tab. 4** Referenzbereiche (2,5. bis 97,5. Perzentile) für HbA<sub>1c</sub>-Werte, die in 2 großen Kollektiven in Deutschland erhoben wurden

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

**Tab. 5** Vergleich ausgewählter, für die Diagnose eines Diabetes relevanter Einflussfaktoren auf die Nüchternplasmaglukosespiegel bzw. den HbA<sub>1c</sub>-Wert

	Glukose	HbA <sub>1c</sub>
Muskularbeit	+	–
Nahrungsaufnahme	+	–
Ort der Blutabnahme	+	–
Hämoglobinopathien	–	+
Hämatologische Erkrankung	–	+
Erythrozytenturnover	–	+
Alter	–	+
Individuelle Variation von Tag zu Tag	+ (12–15 %)	– (< 2 %)
Blutprobe	+ (Im Vollblut instabil)	– (Stabil bis 7 Tage bei RT)

+ Einfluss, – kein oder kaum Einfluss

mit einer 2-jährigen Übergangsfrist im Dezember 2021 in Kraft.

Erfolgt die Diabetesdiagnose mit einer HbA<sub>1c</sub>-Messung, ist die Bestätigungsmessung mit HbA<sub>1c</sub> nicht sinnvoll, da der HbA<sub>1c</sub>-Wert durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann (■ Tab. 4; [5]). Das HbA<sub>1c</sub> ist ein Hämoglobin und wird deshalb von verschiedenen, u. a. hämatologischen, Faktoren beeinflusst (s. ■ Infobox 2).

Um solche Einflüsse auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert zu erkennen, soll ein aktuelles Blutbild

vorliegen, v. a. wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Diagnose eines Diabetes mellitus beiträgt. Grundsätzlich ist eine Interpretation des HbA<sub>1c</sub>-Werts ohne Kenntnis des Hb fragwürdig.

**Altersabhängigkeit des HbA<sub>1c</sub>.** Der HbA<sub>1c</sub>-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an [3–9]. Dieser physiologische Anstieg kann absolut 0,4–0,7 % (4–8 mmol/mol Hb) betragen. Das schränkt neben den methodisch be-

**Infobox 3**

**Merke**

Faktoren, die zur Beeinflussung des HbA<sub>1c</sub>-Werts oder zur Störung der HbA<sub>1c</sub>-Messung führen (z. B. Altersabhängigkeit)

*Einflussfaktoren*, die den HbA<sub>1c</sub>-Wert

- *senken* (v. a. Faktoren, die den Erythrozytenturnover erhöhen)
  - Hämolytische Anämie, verursacht z. B. durch immunologische Vorgänge, Medikamente wie Zephalosporine
  - Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
  - Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
  - Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozytenturnover erhöhen (Thalassämien, pathologische Hämoglobine)
- *erhöhen* (v. a. Faktoren, die den Erythrozytenturnover vermindern)
  - Anämie z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B<sub>12</sub>, Folsäure)
  - Splenektomie
  - Alter (s. ■ Tab. 5)
  - Ethnizität HbA<sub>1c</sub>-Wert ~4 mmol/mol Hb (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern

*Störfaktoren*, die die Messung des HbA<sub>1c</sub> verfälschen können

- Vor allem Hämoglobinvarianten, die abhängig von der Methode den HbA<sub>1c</sub>-Wert falsch messen
- Die meisten heute verwendeten Methoden zur Messung des HbA<sub>1c</sub>-Werts werden durch die Carbamylierung (bei schwerer Niereninsuffizienz) oder andere Modifikationen nicht gestört.

*Nicht geeignet* ist das HbA<sub>1c</sub> bei

- Neugeborenen (HbF ~90 %)
- Schwangeren zur Diagnose des Gestationsdiabetes
- Frauen bis ca. 2 Monate post partum
- Hyperglykämisch wirkenden Medikamenten, z. B. Glukokortikoiden, Psychopharmaka bei Einnahme <2 Monate
- Erkrankungen des Pankreas (■ Tab. 7) inkl. Pankreas-OP
- Bluttransfusionen, Blutspende, größeren Blutungen (OP, Unfälle)

dingten Unterschieden die Verwendung des HbA<sub>1c</sub>-Werts für die Diabetesdiagnose insbesondere in dem Bereich unter 53 mmol/mol Hb (7,0 %) ein. ■ Tab. 4 zeigt Referenzwerte des HbA<sub>1c</sub>-Werts bei nicht diabetischen Erwachsenen in jüngerem, mittlerem und höherem Alter aus 2 deutschen Populationen [5, 9]. Es werden als Referenzbereich also die 2,5. bis 97,5. Perzentile angegeben. Ein Messwert über dem Referenzbereich muss allerdings nicht zwingend pathologisch sein [10].

**Tab. 6** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. (Aus: Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; www.versorgungsleitlinien.de)

	Typ-1-Diabetes <sup>a</sup>	Typ-2-Diabetes	MODY
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 Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der β-Zellen
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	Akute Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	Langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie	Langsamer Beginn, variable Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	Viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch metabolisches Syndrom genannt)	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ
Neigung zur Ketose	Ja	Nein	Nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Normalgewicht
Plasmainsulin/C-Peptid-HOMA-B <sup>b</sup>	Vermindert bis fehlend	Zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	Meist vermindert
Autoantikörper	Ja	Nein	Nein
Insulinresistenz HOMA-R <sup>c</sup>	Nein	Ja	Nein
Therapie	Insulin	Lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin	Evtl. keine, OAD, Insulin (je nach MODY-Typ)

<sup>a</sup>Der LADA („latent autoimmune diabetes in adults“) ist mit einem langsameren Verlust der Beta-zellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA wird die Bestimmung von diabetestypischen Autoantikörpern empfohlen  
<sup>b</sup>cHOMA-B bzw. Homa-R: „homeostasis model assessment“ zur Quantifizierung der β-Zell-Reserve<sup>b</sup> und der Insulinresistenz<sup>c</sup>

**Tab. 7** Diagnose aufgrund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas. (Aus [13])

Kriterien	Ausprägung
Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Exokrine Pankreasinsuffizienz (nachgewiesen mittels Stuhltests auf Elastase-1 oder eines direkten Funktionstests)</li> <li>– Pathologische Bildgebung des Pankreas (Sonographie, Endosonographie, MRT, CT)</li> <li>– Fehlen von Autoantikörpern als Hinweis für einen Typ-1-Diabetes</li> </ul>
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gestörte Betazellfunktion (z. B. HOMA-B, C-Peptid-Glukose-Quotient)</li> <li>– Keine stark erhöhte Insulinresistenz (z. B. HOMA-IR)</li> <li>– Reduzierte Inkretinsekretion (z. B. GLP-1, pankreatisches Polypeptid)</li> <li>– Niedrige Konzentrationen von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K)</li> </ul>

#### Infobox 4

##### Informationen/Links

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

**Vor- und Nachteile der Messgrößen Glukose und HbA<sub>1c</sub>.** Die für die Diabetesdiagnose zugelassenen Laborparameter Glukose, v. a. Nüchternplasmaglukose, und HbA<sub>1c</sub>-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sich die Vorteile hervorragend (■ Tab. 5).

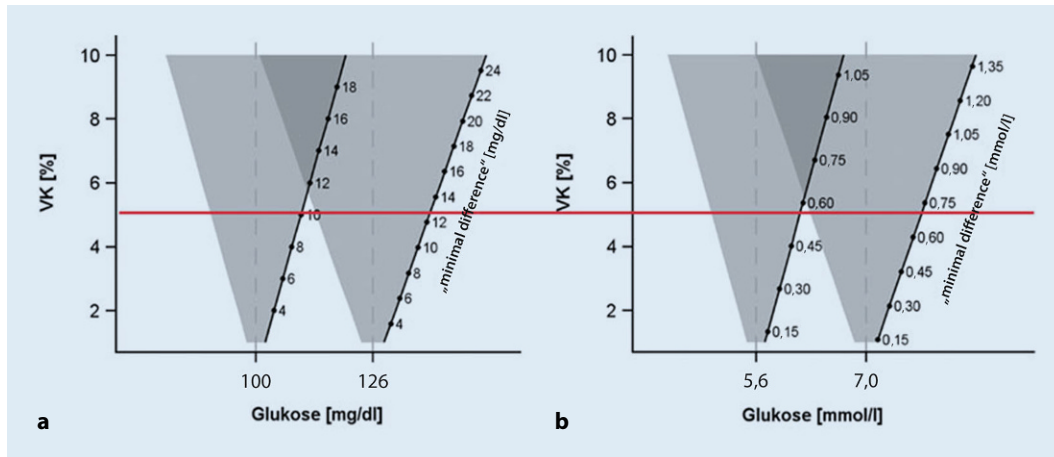
**Qualitätssicherung.** Die interne Qualitätskontrolle für Glukose und HbA<sub>1c</sub> muss an jedem Arbeitstag mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung ist 1-mal pro Quartal erforderlich.

Dies gilt sowohl für alle Laborsysteme als auch für POCT-„unit use“-Systeme (einzelne Teststreifen oder Küvetten, nach der Definition der Rili-BÄK), die vom Hersteller auch für die Diagnose vorgesehen sind. Damit geht diese Empfehlung der Kommission Labordiagnostik DDG über die Anforderung der Rili-BÄK hinaus.

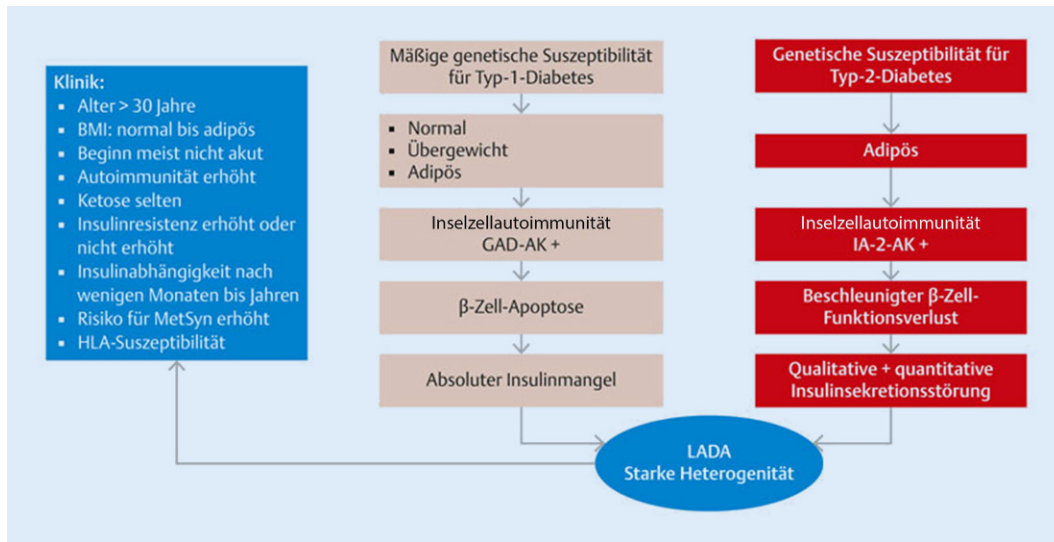
**„Minimal difference“.** Wie soll ein einzelner Messwert unter Berücksichtigung der Messunsicherheit der Messergebnisse bewertet werden?

Bei Ergebnissen von Messgrößen besteht generell die Frage, ob die Abweichung vom diagnostischen klinischen Entscheidungswert so weit entfernt von dieser Entscheidungsgrenze liegt (d. h. größer als die „minimal difference“ [MD] ist, s. unten), dass dieser Messwert mit Sicherheit als niedriger oder höher bewertet werden kann. In solchen Fällen sollte die MD zur Beurteilung herangezogen werden.

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, sollte die analytische Variabilität in Absolutwerten an den Entscheidungsgrenzen angegeben werden. Die sog. MD stellt ein einfaches Werkzeug dar, um den Anwendern die Bedeutung des zufälligen Fehlers zu veranschaulichen, und berechnet sich aus der Standardab-



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



**Abb. 3** ◀ Pathophysiologische Mechanismen und Diagnosekriterien des LADA („latent autoimmune diabetes in adults“). (Aus [11])

weichung (SD; MD = 2 × SD; **Abb. 2;** [18]).

Diese MD, die im jeweiligen Labor erfragt werden kann, gibt konkrete Konzentrationen in absoluten Werten an, ab denen sich ein Messwert von einem diagnostischen klinischen Entscheidungswert unterscheidet. Bei einem klinischen Entscheidungswert für die Nüchternglukose von 7,0 mmol/l (126 mg/dl) sollte die MD nicht größer als 0,7 mmol/l (12,6 mg/dl) sein. Entsprechendes gilt für einen klinischen HbA<sub>1c</sub>-Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5%). Die MD sollte nicht größer als 2 mmol/mol Hb (0,3%) sein.

### Differenzialdiagnostik

#### Differenzialdiagnostische Kriterien für die häufigsten Diabetestypen

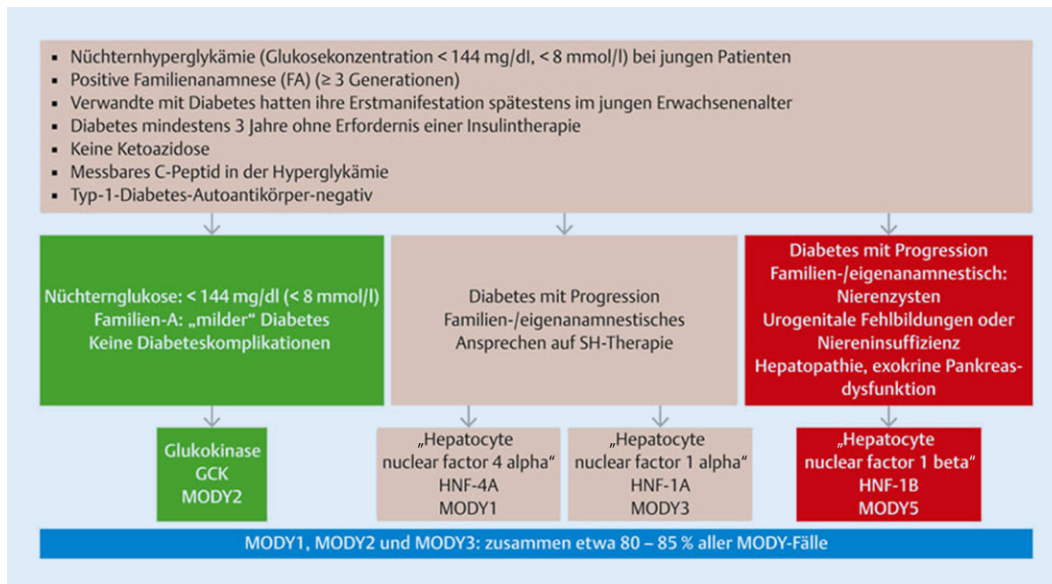
Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in **Tab. 6** aufgelistet.

#### LADA („latent autoimmune diabetes in adults“)

Der LADA („latent autoimmune diabetes in adults“) ist ein sich langsam entwickelnder Diabetes, der v. a. im Alter (> 35 Jahre) auftritt. Je nach Geno- und Phänotyp sowie Immunstatus (s. **Abb. 3**) kann sich rascher oder auch langsamer eine Insulinpflichtigkeit entwickeln, wobei Reduktion eines Übergewichts, Steigerung der kör-

perlichen Aktivität und orale Antidiabetika auch effektiv sein können, sodass viele Patienten zwar Antikörper haben, aber phänotypisch einem Typ-2-Diabetes entsprechen. Diese Patienten werden auch als „double diabetes“ bezeichnet. Da die Gruppe des LADA sehr heterogen ist, wird der LADA regelhaft bisher dem Typ-1-Diabetes zugeordnet, wobei dies klinisch nur bei bestehender Insulinpflichtigkeit gerechtfertigt ist. Bei den anderen Patienten stehen der Phänotyp und auch die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes im Vordergrund. Die pathophysiologischen Mechanismen und Diagnosekriterien sind in **Abb. 3** dargestellt.

Wegen der häufig nicht optimalen Spezifität der Autoantikörpertests gibt es in



**Abb. 4 ◀** Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen, MODY „maturity onset diabetes of the young“. (Aus [12] und „MODY probability calculator“ [www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator])

der heterogenen Gruppe der LADA-Patienten sowohl *echte* Patienten mit Typ-1-Diabetes als auch Patienten mit Typ-2-Diabetes mit falsch-positivem Antikörpertest.

MODY („maturity onset diabetes of the young“)

Unter dem Begriff MODY („maturity onset diabetes of the young“) werden Diabetes-typen 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 subsumiert. Die diagnostischen Kriterien sind in **Tab. 7** aufgelistet.

### Screening

Zum primären Screening auf Diabetes wird ein Diabetesrisikotest empfohlen.

Folgende Fragebögen werden empfohlen:

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

Bei erhöhten Fragebogenscores, manifeste 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 oder PCO-Syndrom (PCO: polyzystisches Ovar) oder nichtalkoholischer Fettleber ist das Vorgehen wie in **Abb. 1** beschrieben.

Während viele Daten zur Prävalenz des Diabetes mellitus in verschiedenen Bereichen in Deutschland erhoben wurden, gibt es kein umfangreiches Screening über den Anteil von Menschen mit Diabetes in Kliniken. Nach einer Untersuchung des Universitätsklinikums Tübingen hatten 24% der neu aufgenommenen Patienten einen Prädiabetes und 22% einen manifesten Diabetes, wobei bei jedem 6. Menschen mit Diabetes die Erkrankung nicht bekannt war [14]. Die Studienautoren empfehlen daher, jeden stationär aufgenommenen Patienten >50 Jahre auf Diabetes zu screenen.

### Ausblick

Eine Reihe von Studien weist darauf hin, dass dem 1-h-Wert ein höherer prädiktiver Wert für einen Typ-2-Diabetes zukommt als dem 2-h-Wert [15, 16]. Es wurde sogar eine Petition publiziert, die fordert, den 2-h-Wert durch den 1-h-Wert (≥

8,6 mmol/l = 155 mg/dl) im oGTT zu ersetzen [17].

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Erwin Schleicher**

Department für Diagnostische Medizin, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland  
 Erwin.Schleicher@med.uni-tuebingen.de

**Interessenkonflikt.** A. Petersmann erhielt Berater- und Vertragshonorare von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Becton Dickinson. D. Müller-Wieland erklärt potenzielle Interessenkonflikte: Mitglied in „advisory boards“ und Vortragshonorare: 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 IDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetes-therapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. G. Freckmann/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Dexcom, LifeScan, Menarini Diagnostics, Metronom Health, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Sensile und Ypsomed. 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 Diabetes-therapie entwickeln. M. Nauack erhielt Berater- und Vertragshonorare von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Becton Dickinson. R. Landgraf erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: „advisory boards“: Lilly

Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonore: AstraZeneca, 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. E. Schleicher und C. Gerdes geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Hrsg) (2018) S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 057-008. 2. Auflage. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008l\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf). Zugegriffen: 14. Aug. 2019
2. Bundesärztekammer (2013) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl Int 110(39):1822
3. Pani LN et al (2008) 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 31:1991–1996. <https://doi.org/10.2337/dc08-0577>
4. Pieri M, Pignatola S, Zenobi R et al (2016) Reference intervals for HbA1c partitioned for gender and age: a multicenter study. Acta Diabetol 53:1053–1056. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0932-3>
5. Roth J, Müller N, Lehmann T et al (2016) HbA1c and Age in non-diabetic subjects: an ignored association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 124:637–642. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105440>
6. Ma Q, Liu H, Xiang G et al (2016) Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. Biomed Rep 4:737–740. <https://doi.org/10.3892/br.2016.643>
7. Wu L, Lin H, Gao J et al (2017) 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 12:e184607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184607>
8. Qi J, Su Y, Song Q et al (2019) Reconsidering the HbA1c cutoff for diabetes diagnosis based on a large Chinese cohort. Exp Clin Endocrinol Diabetes. <https://doi.org/10.1055/a-0833-8119>
9. Masuch A et al (2019) Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. BMC Endocr Disord 19(01):20
10. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T et al (2018) Distinguishing reference intervals and clinical decision limits—A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Crit Rev Clin Lab Sci 55:420–431. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1482256>
11. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E et al (2017) Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol 13:674–686
12. Badenhop K (2017) MODY und andere monogenetische Diabetesformen. Diabetologie 13:453–463
13. Bojunga J, Schlereth F (2018) Type 3c diabetes mellitus-prevalence, diagnosis, special aspects of treatment. Diabetologie 14:269–277
14. Kufeldt J et al (2018) Prevalence and distribution of diabetes mellitus in a maximum care hospital: urgent need for HbA1c-screening. Exp Clin Endocrinol Diabetes 126:123–129
15. Gopal Peddinti G, Bergman M, Tuom T et al (2019) 1-Hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 diabetes by clinical and metabolic markers. J Clin Endocrinol Metab 104:1131–1140
16. Manco M, Mari A, Petrie J et al (2019) One hour post-load plasma glucose and 3 year risk of worsening fasting and 2 hour glucose tolerance in the RISC cohort. Diabetologia 62:544–548
17. Bergman M, Manco M, Sesti G et al (2018) Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose  $\geq 155$  mg/dl (8.6 mmol/L). Diabetes Res Clin Pract 146:18–33
18. Keutmann S, Zylla S, Dahl M et al (2020) Measurement uncertainty impacts diagnosis of diabetes mellitus: reliable minimal difference of plasma glucose results. Diabetes Ther 11:293–303. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00740>

## MED UPDATE SEMINARE

# 2022

### Diabetes Update 2022

17. Diabetologie-Update-Seminar  
**11.–12. März 2022**  
Mainz und Livestream

#### Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Andreas Hamann, Bad Homburg  
Dr. Helmut Kleinwechter, Kiel  
Prof. Dr. Stephan Martin, Düsseldorf  
Prof. Dr. Michael Stumvoll, Leipzig

Unter der Schirmherrschaft der DGIM

[www.diabetes-update.com](http://www.diabetes-update.com)

#### Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH  
[www.med-update.com](http://www.med-update.com)  
Tel.: 0611 - 736580  
[info@med-update.com](mailto:info@med-update.com)



medupdate