Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2021
Seite S91–S434
16. Jahrgang

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Herausgegeben von
M. Kellerer
im Auftrag der DDG

- **Aktualisierte Version 2021**

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

Offizielles Organ der Deutschen Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche Diabetes Gesellschaft

Thieme

Thieme

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021

Autoren
Erwin Schleicher[1, 2], Christian Gerdes[3], Astrid Petersmann[4, 5], Dirk Müller-Wieland[6], Ulrich A. Müller[7], Guido Freckmann[8], Lutz Heinemann[9], Matthias Nauck[4, 10], Rüdiger Landgraf[11]*

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

Bibliografie
Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S110–S118
DOI 10.1055/a-1515-8638
ISSN 1861-9002
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S1–S9. DOI:10.1055/a-1193-3185
Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Nauck M, Gerdes C, Petersmann A et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S9–S17. DOI:10.1055/a-1193-3185

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Erwin Schleicher
Department für Diagnostische Medizin, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie/Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Germany
Tel.: +49/70 71/2 98 28 68
Erwin.Schleicher@med.uni-tuebingen.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 ÄNDERUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Änderung 1: Spezifizierung des Metabolischen Sydroms, S. S110
Begründung: Up-date

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 up-date, S. S113–S114
Begründung: Ergänzende Angabe und up-date

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

* 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.

Änderung 8: Korrektur/Up-date, S. S117
Begründung: Korrektur/Up-date

Änderung 9: Vereinfachung der ▶ **Abb. 1**, S. S112
Begründung: Vereinfachung der ▶ **Abb. 1**

Definition des Diabetes mellitus

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

Klassifikation

Typ-1-Diabetes

- β-Zell-Zerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt, meist immunologisch vermittelt
- Checkpoint-Inhibitor-induzierter 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, Alpha-Interferon, Pentamidin)
- Infektionen
- seltene Formen eines autoimmunvermittelten Diabetes
- Genetische Defekte:
  - der β-Zell-Funktion (z. B. MODY- und neonatale Formen)
  - der Insulinwirkung
- andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können

Gestationsdiabetes

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

Diagnostik

Diagnosekriterien

Diabetes mellitus

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

Messgröße venöse Plasmaglukose

- Gelegenheitsplasmaglukosewert von ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
  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 siehe ▶ **Tab. 2**)
  oder

Messgröße HbA_{1c}-Wert

- HbA_{1c}-Wert ≥ 48 mmol/mol Hb (HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 %)

Abnormal erhöhte Nüchternglukosewerte

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 Diabetes-Fachgesellschaften wird ein HbA_{1c}-Wert von 39–48 mmol/mol Hb (5,7–6,4 %) als „Prädiabetes“ bezeichnet (s. ▶ **Tab. 4** zur Altersabhängigkeit des HbA_{1c}-Wertes).

Gestationsdiabetes

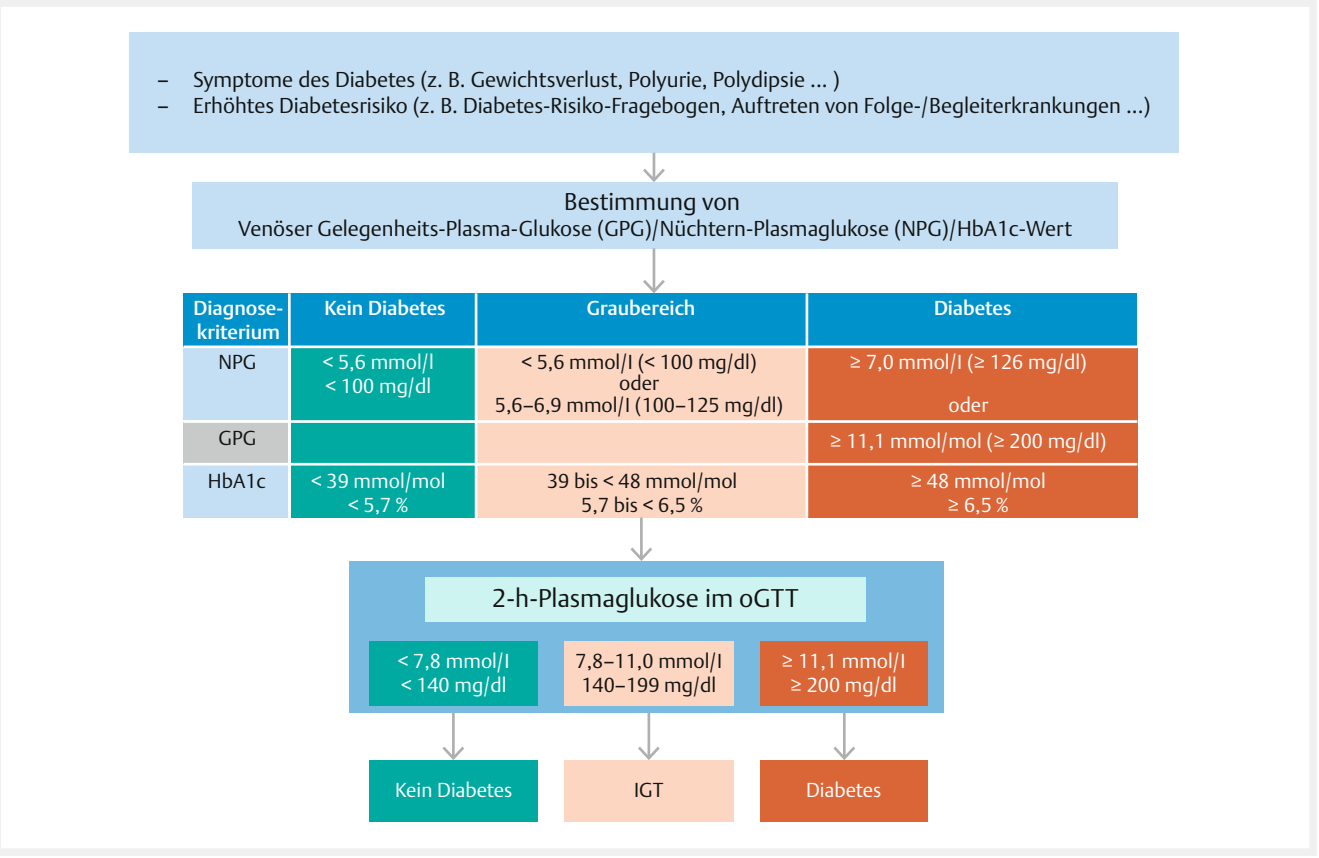
Die in ▶ **Tab. 1** angegebenen klinischen Entscheidungswerte im oGTT beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [1]. Sie unterscheiden sich nur unwesentlich von den bisher gültigen Werten. Allerdings reicht zur Diagnose jetzt die Überschreitung eines Werts aus, während früher zwei Werte erhöht sein 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_{1c}-Wert zur Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen. Dies ist in der Richtlinie der Bundesärz-



▶ **Abb. 1** Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Aus praktischen Gründen empfiehlt die Kommission Labordiagnostik der DDG und DGKL eine gleichzeitige Messung von Glukose und HbA_{1c}-Wert, da sich diese Parameter ergänzen (s. ▶ **Tab. 5**). 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 erfolgen. 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 2 Wochen. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IFG: impaired fasting tolerance; IGT: impaired glucose tolerance.

▶ **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

tekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) einheitlich für Zentrallaboratorien wie 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 Citrat 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 Minuten bis zur Zentrifugation überschritten, sollten die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse (und damit falsch niedriger Glukosewerte) verworfen werden. Nach der Zentrifugation muss der Plasmaüberstand von den Blutzellen getrennt werden. Dies er-

▶ **Tab. 2** 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 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 hydrolysierter 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; siehe Stellungnahme von KLD und AGDT auf der Webseite der DDG. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen auch, ist Voraussetzung, dass der oGTT adäquat durchführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten.

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

Hersteller	Produktname	Korrekte Füllung 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 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.

folgt 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_{1c} zur Diagnose

Die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Werts für die Diagnose ist zurzeit nicht generell zu empfehlen, da HbA_{1c}-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 ist von ± 10 % auf 5 % und für die externe Qualitätskontrolle von ± 18 % auf ± 8 % gesenkt worden. Diese Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) ist mit einer zweijährigen Übergangsfrist im Dezember 2021 in Kraft getreten.

Erfolgt die Diabetesdiagnose mit einer HbA_{1c}-Messung, dann ist die Bestätigungsmessung mit HbA_{1c} nicht sinnvoll, da der HbA_{1c}-Wert durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann (▶ **Tab. 4, 5**). Das **HbA_{1c} ist ein Hämoglobin** und wird deshalb von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst (siehe Infobox).

Merke

Faktoren die zur Beeinflussung des HbA_{1c}-Werts oder zur Störung der HbA_{1c}-Messung führen (z. B. Altersabhängigkeit). 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 (siehe ▶ **Tab. 5**)
  - Ethnizität HbA_{1c}-Wert ~ 4 mmol/mol Hb (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern

Störfaktoren, die die Messung des HbA_{1c} verfälschen können
- Vor allem Hämoglobinvarianten, die abhängig von der Methode den HbA1c-Wert falsch messen
- Die meisten heute verwendeten Methoden zur Messung des HbA1c-Werts werden durch die Carbamylierung (bei schwerer Niereninsuffizienz) oder andere Modifikationen nicht gestört.

Nicht geeignet ist das HbA_{1c} 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)

Um solche 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 beiträgt. Grundsätzlich ist eine Interpretation des HbA_{1c}-Werts ohne Kenntnis des Hb fragwürdig.

Altersabhängigkeit des HbA_{1c}

Der HbA_{1c}-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 bedingten Unterschieden die Verwendung des HbA_{1c}-Wert für die Diabetesdiagnose insbesondere in dem Bereich unter 53 mmol/mol Hb (7,0 %) ein. ▶ **Tab. 4** zeigt Referenzwerte des HbA_{1c}-Wert bei nicht diabetischen Erwachsenen in jüngerem, mittlerem und höherem Alter aus zwei 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. 4** Referenzbereiche (2,5. bis 97,5. Perzentile) für HbA1c-Werte, die in zwei großen Kollektiven in Deutschland erhoben wurden.

	Roth J et al., 2016 [5] (n = 6783)	Masuch A 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 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 RT)

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

Die für die Diabetesdiagnose zugelassenen Laborparameter Glukose, v. a. Nüchternplasmaglukose, und HbA_{1c}-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sich die Vorteile hervorragend (▶ **Tab. 5**).

Qualitätssicherung

Die interne Qualitätskontrolle für Glukose und HbA_{1c} muss an jedem Arbeitstag mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung ist einmal 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.

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

	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 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, 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[2]	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	meist vermindert
Autoantikörper	ja	nein	nein
Insulinresistenz HOMA-R[3]	nein	ja	nein
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, 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 Diabetes-typischen Autoantikörpern empfohlen.
[2, 3] HOMA-B bzw. Homa-R Homeostasis Model Assessment zur Quantifizierung der β-Zellreserve[2] und der Insulinresistenz[3].

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), s. u.), dass dieser Messwert mit Sicherheit als niedriger oder höher bewertet werden kann. In solchen Fällen sollte die MD zur Beurteilung herangezogen werden.

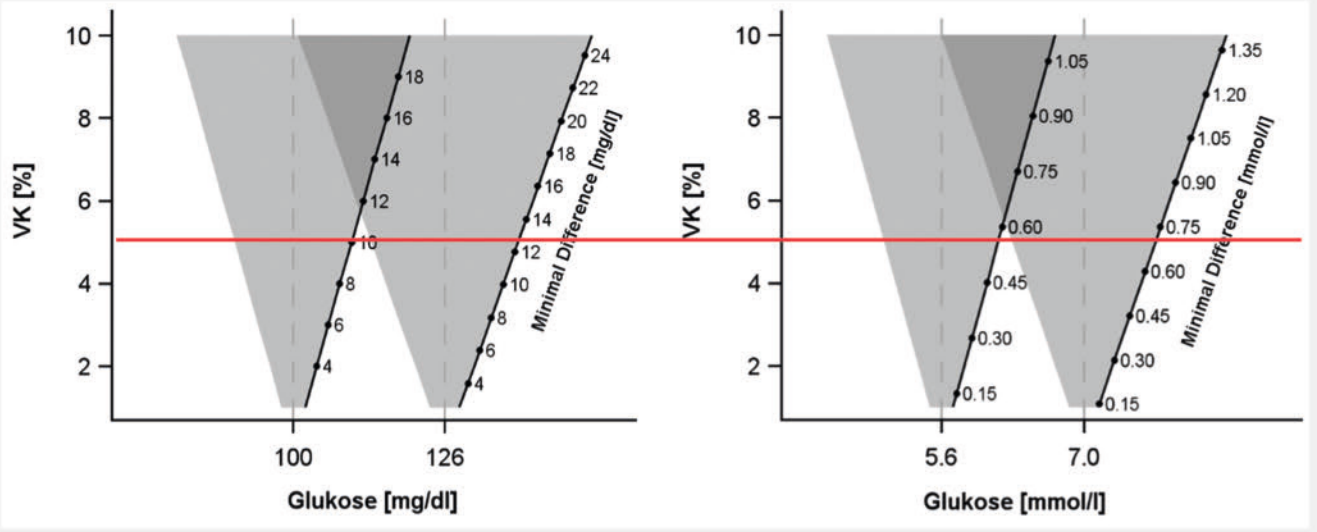
Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, sollte die analytische Variabilität in Absolutwerten an den Entscheidungsgrenzen angegeben werden. Die sogenannte MD stellt ein einfaches Werkzeug dar, um den Anwendern die Bedeutung des zufälligen Fehlers zu veranschaulichen, und berechnet sich aus der Standardabweichung (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_{1c}-Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5 %). Die MD sollte nicht größer als 2 mmol/mol Hb (0,3 %) sein.

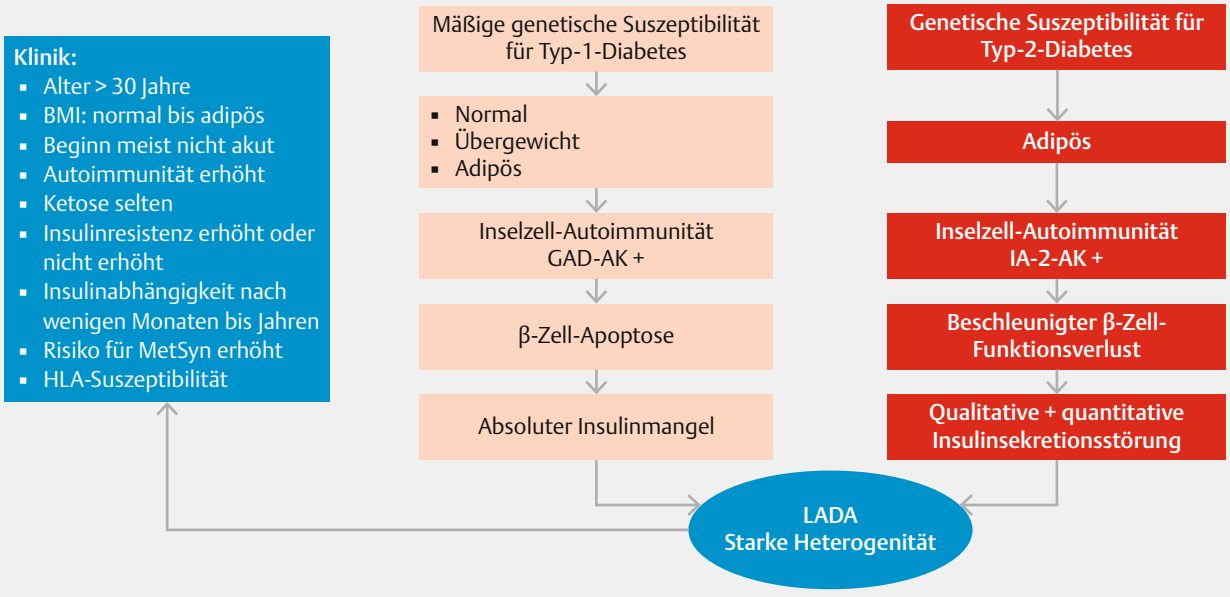
Differenzialdiagnostik

Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen

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



▶ **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. Liegen die Messwerte unterhalb des Überschneidungsbereichs der eingezeichneten Trichter, können die diagnostischen klinischen Entscheidungswerte analytisch voneinander unterschieden und somit für die Diagnosestellung herangezogen werden.



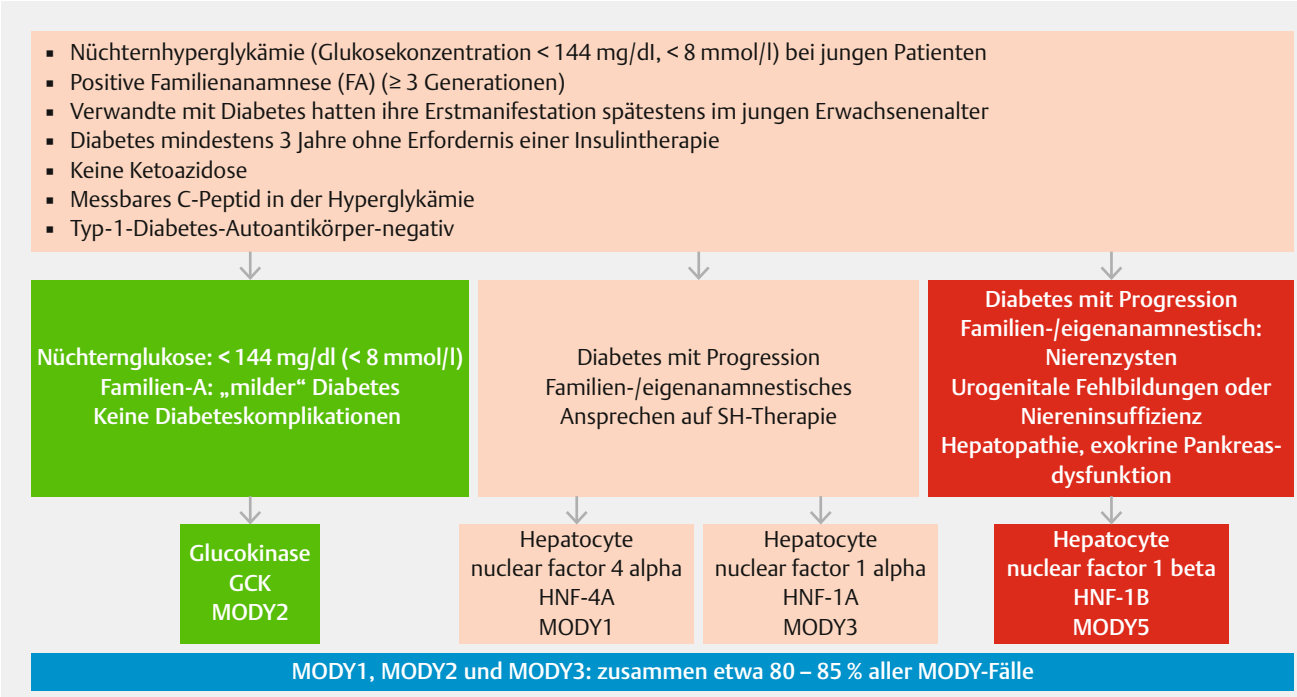
▶ **Abb. 3** Pathophysiologische Mechanismen und Diagnosekriterien des LADA. Datenquelle: [11].

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

Der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist ein sich langsam entwickelnder Diabetes, der vor allem im Alter (> 35 Jahre) auftritt. Je nach „Geno- und Phänotyp sowie Immunstatus“ (siehe ▶ **Abb. 3**) kann sich rascher oder auch langsamer eine Insulinpflichtigkeit entwickeln, wobei Reduktion eines Übergewichts, Steigerung der körperlichen 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 der heterogenen Gruppe der LADA-Patienten

Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und... Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S110–S118 | © 2021. Thieme. All rights reserved.



▶ **Abb. 4** Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen. Datenquelle: [12] und MODY Probability Calculator (www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator).

sowohl „echte" Patienten mit Typ-1-Diabetes und Patienten mit Typ 2-Diabetes mit falsch positivem Antikörpertest.

MODY

Unter dem Begriff MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) werden 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. 7** aufgelistet.

▶ **Tab. 7** Diagnose aufgrund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas. Datenquelle: [13].

Kriterien	Ausprägung
Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	▪ 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	▪ 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)

Screening

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

Folgende Fragebogen werden empfohlen:

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

Bei erhöhten Fragebogen-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 oder PCO(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, gibt es kein umfangreiches Screening über den Anteil von Menschen mit Diabetes in Kliniken. Nach einer Untersuchung des Universi-

tätsklinikums 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].

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

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/DoI/Mueller.pdf
R. Landgraf erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: 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
M. Nauck erhielt Berater- und Vertragshonorare von Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Nova Biomedical, Siemens Healthineers, Becton Dickinson.
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-/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 Diabetestherapie entwickeln.
E. Schleicher hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

[1] 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: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf; Stand: 14.08.2019

[2] „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen". Dtsch Arztebl International 2013; 110 (39): 1822

[3] Pani LN 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. doi:10.2337/dc08-0577

[4] Pieri M, Pignalosa S, Zenobi R et al. Reference intervals for HbA1c partitioned for gender and age: a multicenter study. Acta Diabetol 2016; 53: 1053–1056. doi:10.1007/s00592-016-0932-3

[5] 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. doi:10.1055/s-0042-105440

[6] Ma Q, Liu H, Xiang G et al. Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. Biomed Rep 2016; 4: 737–740. doi:10.3892/br.2016.643

[7] 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 doi:10.1371/journal.pone.0184607

[8] 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 2019. doi:10.1055/a-0833-8119

[9] Masuch A 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 (1): 20

[10] 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. doi:10.1080/10408363.2018.1482256

[11] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E et al. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol 2017; 13: 674–686

[12] Badenhoop K. MODY und andere monogenetische Diabetesformen. Diabetologe 2017; 13: 453–463

[13] Bojunga J, Schlereth F. Type 3c diabetes mellitus-prevalence, diagnosis, special aspects of treatment. Diabetologe 2018; 14: 269–277

[14] Kufeldt J 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

[15] Gopal Peddinti G, Bergman M, Tuom T et al. 1-Hour Post-OGTT Glucose Improves the Early Prediction of Type 2 Diabetes by Clinical and Metabolic Markers. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 1131–1140

[16] Manco M, Mari A, Petrie J et al. One hour post-load plasma glucose and 3 year risk of worsening fasting and 2 hour glucose tolerance in the RISC cohort. Diabetologia 2019; 62: 544–548

[17] 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

[18] 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. doi:10.1007/s13300-019-00740