

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Dezember 2025
Seite S109–S464
20. 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 2025



Thieme

Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2025

Autorinnen/Autoren

Rüdiger Landgraf^{1†}, Lutz Heinemann^{2†}, Toralf Schwarz³, Christoph Niederau⁴, Stefan Pleus⁵ , Andrea Tytko⁶, Christoph Werner⁷, Dirk Müller-Wieland⁸, Ulrich A Müller⁹, Guido Freckmann⁵ , Erwin Schleicher^{10, 11}, Anette-Gabriele Ziegler¹², Matthias Nauck^{13, 14}, Astrid Petersmann^{13, 15}

Institute

- 1 Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), Düsseldorf, Deutschland
- 2 Science Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf, Deutschland
- 3 Diabetologische Schwerpunktpraxis, Zwenkau, Deutschland
- 4 MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GmbH, Dortmund, Deutschland
- 5 Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Deutschland
- 6 Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland
- 7 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 8 Medizinische Klinik I, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 9 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, MED:ON MVZ, Jena, Deutschland
- 10 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, München-Neuherberg, Deutschland
- 11 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 12 Institut für Diabetes Forschung, Helmholtz Zentrum München, München-Neuherberg, Deutschland
- 13 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

- 14 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V., Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland
- 15 Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

eingereicht 26.6.2025

akzeptiert 9.10.2025

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S127–S143

DOI 10.1055/a-2566-7533

ISSN 1861-9002

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S127–S143. doi: 10.1055/a-2566-7533

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schwarz T, Niederau C, Pleus S et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2024. Diabetol Stoffwechs 2024; 19: S125–S137. DOI: 10.1055/a-2312-0252

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf
Germeringerstrasse 10 ½, 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 GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

Neuerung 1: In dieser Version der PE wurden eine Reihe von Aspekten an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst und entsprechende Literatur zitiert.

Begründung: Der detaillierte Fortschritt in der Klassifikation und Diagnostik macht die Aktualisierung sinnvoll.

Neuerung 2: Neue Daten belegen Stabilität von HbA_{1c} ex-vivo

Begründung: HbA_{1c} ist ein wichtiger Parameter in der Diagnostik und im Therapieverlauf. Daher ist die Aussage zur Stabilität des HbA_{1c} in Präanalytik wichtig.

Neuerung 3: Ausführungen zur Standardisierung der C-Peptid-Messung

Begründung: Die Standardisierung von C-Peptid als essentiellen Parameter zur Quantifizierung der Insulinsekretion und -resistenz ist notwendig.

Neuerung 4: Prädiabetes-Abschnitt erweitert

† Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

Begründung: Das Stadium des Prädiabetes ist bereits mit einer Vielzahl von diabetesbedingten kardiovaskulären, renalen und neurologischen Komplikationen assoziiert.

Neuerung 5: Potenzielle Relevanz des 1-h-Plasmaglukose-Wertes beim oGTT zum Screening und zur Diagnose eines Diabetes

Begründung: Es gibt neue Daten, die eine prognostische Bedeutung des 1-h-Glukosewertes im oGTT nahelegen und aus praktischen Gründen Vorteile in der Diagnostik bieten.

Neuerung 6: Bedeutung des Screening auf Typ-1-Diabetes

Begründung: Die Diagnose Typ-1-Diabetes wird bei erwachsenen Menschen mit Diabetes zu selten gestellt. Dies hat erhebliche therapeutische Konsequenzen.

Neuerung 7: Abschnitt über Post-Transplantations-Diabetes (PTDM)

Begründung: Bei der zunehmenden Anzahl von Menschen nach Organtransplantationen besteht nicht selten ein Diabetes mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen.

Neuerung 8: Ausblicke auf: Subtypisierung des Typ-1- und Typ-2-Diabetes und der Adipositas

Begründung: Subtypisierungen des Diabetes ermöglichen eine individuellere Diabetestherapie.

Neuerung 9: Mögliche Bedeutung der CGM zu Screening und zur Diagnostik eines (Prä)Diabetes

Begründung: CGM spielt nicht nur bei Menschen mit Typ-1-, sondern auch bei Typ-2-Diabetes eine zunehmende Rolle. CGM-Daten im Alltag spiegeln besser die Regulation des Glukosstoffwechsels wider und eignen sich in Zukunft wahrscheinlich besser, die Diagnose einer Hyperglykämie zu erfassen.

Kurzfassung

Die Methodik bei der Diagnostik des Diabetes mellitus ist deutlich komplexer als dies in den meisten nationalen und internationalen Leitlinien dargestellt wird. In den Praxisempfehlungen der DDG aktualisieren die Autoren daher jährlich aus klinischer und insbesondere aus laboratoriumsmedizinischer Sicht wichtige Diagnose-Parameter sowohl in der Kurzfassung für den schnellen Leser und die schnelle Leserin als auch in der detaillierten Fassung.

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 bzw. fehlende Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides in unterschiedlicher Ausprägung.

Klassifikation

In ► **Tab. 1** sind die Kriterien der am häufigsten vorkommenden Diabetes-Typen zusammengefasst [1]. Eine deutlich umfangreichere Klassifikation hat die WHO 2019 publiziert [2].

Diagnostik

Bei Verdacht auf Diabetes, wie z. B.

- Diabetestypische Symptome
- Auffälliges Ergebnis bei der Bestimmung der Plasmaglukose (z. B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung)
- Nachweis von Diabetes-assoziierten Risikofaktoren
- Auftreten oder Vorhandensein von diabetes-assoziierten Erkrankungen
- Auffallendes Ergebnis bei der Bestimmung eines Diabetes-Scores bei Verdacht auf Typ-2-Diabetes (FINDRISK: www.diabetesstiftung.de/findrisk; Deutscher Diabetes Risiko-Test (DRT): <https://drs.dife.de>)

sollen labormedizinische Untersuchungen erfolgen.

Im Gegensatz zu vielen internationalen Fachgesellschaften oder Verbänden und deren Leitlinien fordert die DDG und die Nationale VersorgungsLeitlinie [1] zwei unabhängige Messgrößen (z. B. HbA_{1c} oder Nüchtern-Plasmaglukose). Bei widersprüchlichen Messergebnissen oder im Bereich des erhöhten Risikos soll ein 3. Wert (z. B. der 2-Stundenwert im Rahmen eines oGTT) bestimmt werden. Die Gelegenheitsplasmaglukose ist zur Bestätigung der Diabetesdiagnose nur dann verwendbar, wenn das Ergebnis im sicher pathologischen Bereich liegt (siehe auch den detaillierten Teil dieser Praxisempfehlung).

Präanalytik der Glukosemessung

Grundsätzlich soll zur Diagnose eines Diabetes venöses und nicht kapilläres Blut verwendet werden. Es gibt nämlich keine für die Diabetes-Diagnose nutzbare Korrelation zwischen kapillären und venösen Glukosewerten. Dies gilt insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass die Glykolyse in der entnommenen Blutprobe vollständig gehemmt wird. Dazu sind Entnahmeröhrchen mit einer geeigneter Glykolyse- und Gerinnungs-Inhibition (► **Tab. 2**) zu verwenden, wenn die Blutprobe nicht innerhalb von 15 min verarbeitet wird. Die Verwendung von Serum-Röhrchen ist ungeeignet [6].

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) (► **Tab. 3**)

OGTT Glukosegrenzwerte für Diagnose eines Diabetes mellitus in der Schwangerschaft (► **Tab. 4**)

Ein Diabetes liegt vor, wenn einer der Messwerte oberhalb dieser Glukosewerte liegt. Zu den Aspekten, die bei der Präanalytik der Glukosebestimmung sowie bei der Güte der Glukosemessung selber zu beachten sind, und zur weiterführenden Information wird auf die S3-Leitlinie Gestationsdiabetes [10] und auf einen Review [11], sowie die aktuellste Version der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) verwiesen [6].

HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose

Erhöhte HbA_{1c}-Werte sind klinisch eindeutig als Hinweis auf einen Diabetes mellitus zu werten. Die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Wertes für die Ausschlussdiagnose eines Diabetes mellitus

► **Tab. 1** Diabetes-Klassifikation und differenzialdiagnostische Kriterien. Daten nach [1].

Typ	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	andere spezifische Diabetestypen		Gestationsdiabetes
				MODY	
Merkmale	autoimmune β -Zell-Zerstörung, die in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt, einschließlich LADA ¹ ; Checkpoint-Inhibitor-induzierter Diabetes mit und ohne Auto-Antikörper [3, 4]	fortschreitender Verlust einer adäquaten β -Zell-Insulinsekretion, häufig vor dem Hintergrund von Insulinresistenz und metabolischem Syndrom	häufigste Form des erblichen Diabetes, heterogene Gruppe ohne Insulinresistenz oder Autoimmunität	<ul style="list-style-type: none">Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse (z. B. Mukoviszidose und Pankreatitis) (► Tab. 10)Medikamentös oder chemisch induzierter Diabetes (z. B. Diazoxid, Glucocorticoide, Interferon, Phenytoin)neonataler Diabetesandere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können	erstmalig während der Schwangerschaft (zweites oder drittes Trimester) diagnostizierte Glukoseverwertungsstörung
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell	monogen	unterschiedlich	genetische Prädisposition, multifaktoriell
Vererbung	variabel	variabel	autosomal dominant; Diabetes in ≥ 3 Generationen	neonataler Diabetes: monogen	variabel
Häufigkeit	5 bis 10 % aller Diabetestypen	90 bis 95 % aller Diabetes-typen	ca. 1–5 % aller Diabetestypen	ca. 2 % aller Diabetestypen	5–7 % aller Schwangerschaften
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum (absoluten) Insulinmangel	Mutation von Genen von Transkriptionsfaktoren oder Glukokinase der β -Zellen	nicht vererbliche Formen: Verlust der β -Zell-Funktion Neonataler Diabetes: abnormale β -Zellfunktion, Fehlbildungen des Pankreas, unzureichende Entwicklung der β -Zellen oder Zerstörung der β -Zellen	Insulinresistenz
Typischer Manifestationszeitpunkt	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Jugend- bis frühes Erwachsenenalter	Neonataler Diabetes: Neugeborene	2–3 Trimenon
Klinische Manifestation	akut: Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose, moderate Hyperglykämie	langsamer Beginn, variable Hyperglykämie	variabel, je nach Ursache	Screening
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie	Nierenzysten u. a. nach MODY-Typ	variabel	keine
Neigung zur Ketose	ja	nein	ja abhängig vom Typ	nein	nie

► **Tab. 1** (Fortsetzung)

Typ	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	andere spezifische Diabetestypen		Gestationsdiabetes
			MODY		
Gewicht	normal	häufig Übergewicht	normal	–	häufig Übergewicht
Autoantikörper	IA-2A, GADA, ZnT8A	keine	keine	keine	selten
Insulin/C-Peptid HOMA-B ²	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht; dann vermindert	meist vermindert	meist vermindert bis fehlend	erhöht
Insulinresistenz HOMA-IR ²	nein	ja	nein	nein	ja

¹Der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ist mit einem langsameren Verlust der β -Zellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA wird die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern empfohlen. ²HOMA-B bzw. HOMA-IR Homeostasis Model Assessment (s. u.) zur Quantifizierung der β -Zellfunktion² und der Insulinresistenz³ [5].
MODY = Maturity-Onset Diabetes of the Young; IA-2A = Tyrosinphosphatase-Antikörper; GADA = Glutamat-Decarboxylase-Antikörper; ZnT8A = Zink-Transporter-8-Antikörper

► **Tab. 2** 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	Verdünnungsfaktor
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)

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

► **Tab. 3** Oraler Glukosetoleranztest (oGTT).

Durchführung des 75 g oraler Glukosetoleranztest (oGTT) nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen

- nach 8 bis 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.

Zeitpunkt 0: Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysierte Stärke gelöst in 250 bis 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 Probengewinnung (Glykolysehemmung), -verarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode unter der Berücksichtigung der Präanalytik.

Ein oGTT ist kontraindiziert bei zusätzlich bestehenden 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. Bei der Durchführung des oGTTs sollten ausschließlich kommerziell hergestellte Fertigarzneimittel mit einem Gesamtvolumen von maximal 300 ml verwendet werden. Die Selbsterstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [7, 8]. Wie bei allen anderen diagnostischen Tests und Laboruntersuchungen ist Voraussetzung für die Diagnosestellung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten. Das intra- und interindividuell variierende Resorptionsverhalten der zugeführten Glukose kann zu erhöhter Variabilität der Plasma-Glukosekonzentrationen im oGTT führen [9].

► **Tab. 4** Grenzwerte der Glukosemessergebnisse zur Diagnose eines Gestationsdiabetes mit einem 75 g oGTT. Dieser diagnostische Test wird nach einem positiven Screening-Test mit 50 g Glukoselösung durchgeführt (s. u.).

Ein erhöhter Plasma-Glukosewert ist für die Diagnose ausreichend

nüchtern	$\geq 5,1$ mmol/l (≥ 92 mg/dl)
60 min	$\geq 10,0$ mmol/l (≥ 180 mg/dl)
120 min	$\geq 8,5$ mmol/l (≥ 153 mg/dl)

kann nicht generell empfohlen werden, da die HbA_{1c} -Konzentration von verschiedenen Faktoren, einschließlich dem diabetesunabhängigen Altersanstieg, beeinflusst wird [12, 13]. HbA_{1c} ist stabil und daher präanalytisch leichter zu handhaben als z. B. Glukose.

Qualitätssicherung

Zur Messung der **venösen** Plasmaglukosekonzentration und des HbA_{1c} -Wertes im Rahmen der Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [14, 15]. Es dürfen nur Messsysteme verwendet werden, die vom Hersteller für die Diabetes-Diagnose zugelassen sind. Dazu zählen nicht Systeme für die Selbstmessung der Plasmaglukose-Konzentration.

Die interne Qualitätskontrolle einer medizinischen Einrichtung für die Glukose- und HbA_{1c} -Messung muss nach der Rili-BÄK arbeitstäglich mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden [6]. Geräteinterne Kontrollverfahren allein sind für Laborgeräte zur Diagnosestellung nicht ausreichend. Eine erfolgreiche Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen ist für alle Laborsysteme einmal pro Quartal vorgeschrieben. Sie sollte auch bei Verwendung von „Unit-use“-Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik (Reagenzien, die für

Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht sind) Standard sein (in der Rili-BÄK „empfohlen“).

Detaillierte Fassung

Diagnosekriterien

Die im Folgenden angegebenen Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus entsprechen weitgehend den Empfehlungen internationaler Diabetes-Fachgesellschaften (International Diabetes Foundation (IDF), American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [16, 17, 18, 19].

Messgröße venöse Plasmaglukosekonzentration

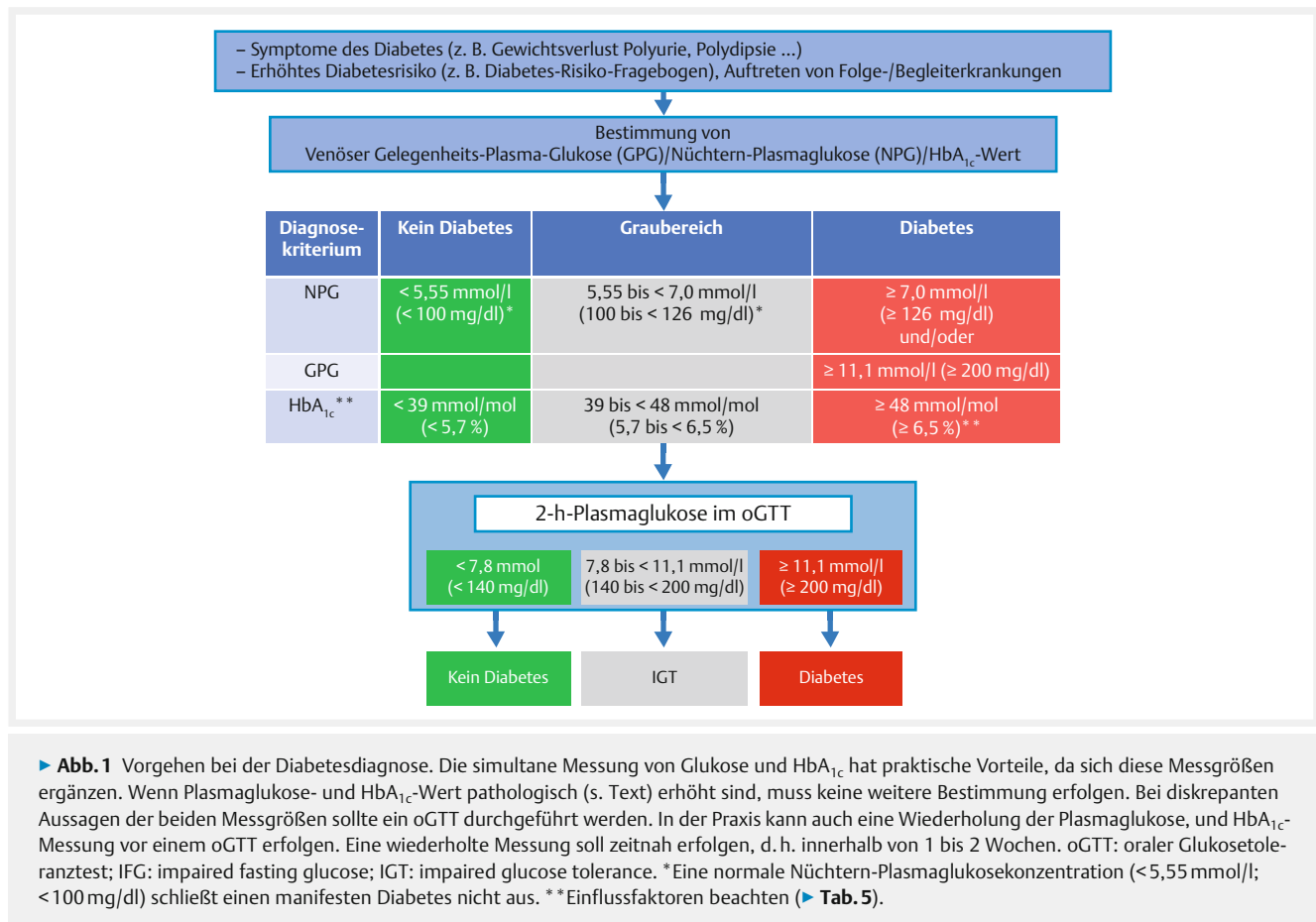
- Gelegenheitsplasmaglukosekonzentration (GPG) von $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl; mmol/l ist die Ausgangseinheit, die mg/dl-Angaben wurden auf ganze Zahlen gerundet) oder
- Nüchternplasmaglukosekonzentration (NPG) von $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) (Fastenzeit 8 bis 12 Stunden) oder
- oGTT-2 h-Wert im venösen Plasma $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)

Messgröße HbA_{1c} -Wert

- $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol Hb ($\geq 6,5$ %)

Merke

Wegen der Fehleranfälligkeit und einer Reihe von Einflussfaktoren sowohl bei der Plasmaglukose- als auch bei der HbA_{1c} -Messung fordert die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes [1] für die Diagnose des Diabetes mellitus pathologische Ergebnisse von zwei der möglichen Messungen (GPG, NPG, 2-h-Wert im oGTT, HbA_{1c}) (► Abb. 1).



Abnormal erhöhte Nüchternplasmaglukose

IFG (impaired fasting glucose, „abnormale Nüchternglukose“) bezeichnet den Bereich der Nüchternglukose (NGT) von 5,55 bis $< 7,0$ mmol/l (100 bis < 126 mg/dl) im venösen Plasma. Ein Nüchternglukosewert von $< 7,0$ mmol/l (< 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

Gestörte Glukosetoleranz/Prädiabetes

IFG und/oder Impaired Glucose Tolerance (IGT) werden zunehmend unter dem Begriff „Prädiabetes“ (im Englischen auch intermediate hyperglycemia) subsummiert. Auch ein HbA_{1c}-Wert von 39–47 mmol/mol Hb (5,7–6,4%) wird vermehrt hier eingeordnet. Für diesen Zustand besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus (ca. 30–40% der Patienten). Zudem ist Prädiabetes mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen, diabetischen Folgeerkrankungen und Gesamt mortalität assoziiert [20, 21, 22]. Interventionsstudien, welche eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte durch eine medikamentöse Therapie allein dieser Risikokonstellation zeigen, fehlen allerdings bisher. Da das Risiko für diabetes-assoziierte Komplikationen ein Kontinuum zwischen NGT, IGT/IFG bis zum klinisch manifesten Diabetes darstellt, sollte die Diagnose Prädiabetes und deren potenziellen Interventionen mit den Patienten besprochen werden [23, 24]. Einem Prädiabetes wird im DMP Adipositas (G-BA Richtlinie, in Kraft seit Mai 2024; <https://www.g-ba.de/beschluesse/6299/>) jedoch bereits Rechnung getragen, indem eine multimodale Intervention bereits zusammen mit einer Adipositas WHO Grad 1 indiziert sein kann.

se/6299/) jedoch bereits Rechnung getragen, indem eine multimodale Intervention bereits zusammen mit einer Adipositas WHO Grad 1 indiziert sein kann.

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Bei Menschen mit Verdacht auf eine gestörte Glukosetoleranz ist der oGTT der Goldstandard als diagnostischer Test für die Diabetes-Diagnose. Zur Gewährleistung einer hohen Aussagegüte ist eine standardisierte Durchführung des Testes unabdingbar. In ► Tab. 3 ist die exakte Durchführung des oGTT beschrieben.

1-h-oGTT-Messwert

Um die Vereinheitlichung der Diagnose-Kriterien einer chronischen Hyperglykämie bemühen sich aktuell u. a. die WHO, IDF, ADA, EASD und andere internationale Diabetes-Organisationen, wobei die IDF die Federführung übernommen hat. Dabei wird dem 1-h-Wert des Plasmaglukoseverlaufs eine bedeutende Rolle zukommen.

Die relativ hohe Variabilität der Aussagekraft des oGTT, insbesondere bei Nichteinhaltung der strengen Durchführungsbestimmungen, ist bekannt [9, 25]. Einige Studien weisen darauf hin, dass dem 1-h-Messwert beim oGTT ein höherer prädiktiver Wert für einen Typ-2-Diabetes zukommt als dem 2-h-Wert [26]. In einer aktuellen Metaanalyse – entsprechend einem International Diabetes Federation Consensus Statement – wurde evaluiert, ob im

Rahmen eines 75 g oGTT der 1-h-Plasmaglukosewert von seiner Aussagekraft äquivalent zum bisherigen Goldstandard 2-h-Plasmaglukosewert von $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ist. Der Cutoff von 11,6 mmol/l (209 mg/dl) für den 1-h-Wert hatte eine Sensitivität von 0,92, eine Spezifität von 0,91 und eine AUC von 0,939, sowie einem positiven Prädiktionswert von 45 %. Der 1-h-Messwert klassifizierte 91 % aller Individuen (von der Gesamtzahl von 32 246) als Menschen ohne Diabetes. Bei 9 % (n = 3082) wurde ein Diabetes diagnostiziert, welcher unter Verwendung der bisherigen Kriterien in den Leitlinien nicht als solcher klassifiziert worden wäre. Ein 1-h-Plasmaglukosewert (PG) von $\geq 8,6$ mmol/l (≥ 155 mg/dl) wurde als intermediäre Hyperglykämie oder Dysglykämie bezeichnet. Der ermittelte 1-h-PG-Grenzwert von 11,6 mmol/l (209 mg/dl) zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes wurde in den untersuchten Kollektiven im Mittel um 1,6 Jahre eher erreicht als mit dem bisherigen 2-h-Plasmaglukose-Grenzwert von 11,1 mmol/l (200 mg/dl) [26].

Nach Analysen der IDF-Konsensus-Gruppe [26] ist der 1-h-Wert von $\geq 8,6$ mmol/l (155 mg/dl) assoziiert mit:

- Kardiovaskulären Risikofaktoren
- Organschäden (Herz, Niere, Auge, Leber, kognitive Funktionsstörungen)
- Prädiktor für makrovaskuläre Komplikationen und Übersterblichkeit

Gestationsdiabetes

oGTT zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes

Entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) soll allen schwangeren Frauen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ein Screening mit 50 g Glukoselösung („Screening-Test“) auf „Schwangerschaftsdiabetes“ zwischen den Schwangerschaftswochen 24 + 0 und 27 + 6 angeboten werden. Dabei müssen die Schwangeren nicht nüchtern sein und das Screening kann unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit durchgeführt werden. Die Plasma-Glukosekonzentration sollte 60 min nach Gabe der Glukoselösung in einer venösen Blutprobe mit einer qualitätskontrollierten Methode bestimmt werden [27].

Um eine informierte Entscheidung der Schwangeren über die Durchführung des Tests und mögliche Therapieoptionen zu erreichen, wird ihr frühzeitig ein Merkblatt als Hilfestellung zur Verfügung gestellt. Bei Schwangeren mit einem Ergebnis des 1-h-Wertes von 7,5 bis 11,1 mmol/l (135 bis 200 mg/dl) soll zeitnah ein weiterer oGTT, nun mit 75 g Glukosebelastung, standardisiert durchgeführt werden. 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. Die angegebenen klinischen Entscheidungswerte für Glukosemessergebnisse im oGTT in Hinsicht auf die Diagnose eines Gestationsdiabetes beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [28]. Zur Diagnose reicht die Überschreitung eines Glukosegrenzwertes im oGTT aus [10, 27].

Merke

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

1-h-oGTT für die postpartale Klassifizierung bei Frauen mit einer Hyperglykämie in der Schwangerschaft

Der 1-h-Plasmaglukosewert identifiziert fast genauso viele Frauen mit einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) wie der 2-h-Stundenwert, identifiziert jedoch zusätzlich signifikant mehr Frauen mit einer IGT als der 2-h-Wert. Der 1-h-Wert ist zusätzlich ein deutlich stärkerer Prädiktor für eine Glukosestoffwechselstörung im Vergleich zum 2-h-Wert in der Verlaufskontrolle der anschließenden 5 Jahre [29]. Bei der Problematik der Nachsorge von Frauen nach Gestationsdiabetes, wäre ein verkürzter oGTT möglicherweise eine akzeptable und sinnvolle Alternative [30].

Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose

In der aktualisierten Rili-BÄK vom Mai 2023 [6] gibt es im Hinblick auf die Glukosebestimmungen zwei Änderungen. Die Frist bis zur Umsetzung der Tabelle B1.1. der Rili-BÄK (Vorgaben zur Präanalytik) [6] wurde kürzlich um zwei Jahre bis zum 31. Mai 2028 verlängert.

1. Vorgaben zur Präanalytik (► Tab. 2)
2. Analytik: Die Vorgaben für die zulässige Messabweichung der Glukosebestimmung verringern sich für die interne Qualitätssicherung von ± 11 % auf ± 5 %, für die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) von ± 15 % auf ± 8 %.

Ausgewählte analytische Gesichtspunkte

Präanalytik der Glukosemessung

Entscheidend für eine zuverlässige Glukosemessung ist eine adäquate präanalytische Handhabung der Blutproben. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass die Glykolyse in der entnommenen Blutprobe sofort 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 Merkmale auf, die in ► Tab. 2 dargestellt sind. Diese Glykolysehemmer funktionieren zuverlässig und es konnte gezeigt werden, dass die Glukosewerte mit exakt bestimmten Ausgangswerten gut übereinstimmen [31].

Alternativ wird empfohlen, bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung, diese nach der Probengewinnung umgehend zu zentrifugieren und somit das Plasma von den Zellen zu trennen. Bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit einem Gel wird bei der Zentrifugation der Plasmaüberstand von den Blutzellen automatisch getrennt. Wird ein Blutentnahmeröhrchen ohne Gel verwendet, muss unmittelbar nach der Zentrifugation der Plasmaüberstand mit einer geeigneten Pipette abgehoben werden. Wird ein Zeit-

► **Tab. 5** Es gibt eine Reihe von 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 oder bestimmte Medikamente (z. B. Cephalosporine)
- Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, abnorme Hämoglobine)

▪ erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern)

- Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)
- Splenektomie
- Alter [36, 37, 38]
- 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.
- Genauigkeit und Präzision der HbA_{1c}-Messung nehmen mit fortgeschrittener Nephropathie (G4–G5) ab, insbesondere bei Dialysepatienten ist die Zuverlässigkeit gering. Es gibt jedoch keine besser geeigneten Kontrollparameter.

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

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

fenster von 15 min bis zur Zentrifugation überschritten, müssen die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse und der dadurch induzierten falsch-niedrigen Glukosewerte verworfen werden [6].

HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose

Erhöhte HbA_{1c}-Werte sind klinisch als Hinweis auf einen Diabetes mellitus zu werten. Die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Messwertes für die Ausschlussdiagnose eines Diabetes mellitus wird – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer internationalen Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen.

Präanalytische Stabilität von HbA_{1c}

HbA_{1c} ist stabil und daher präanalytisch leichter zu handhaben als Glukose. Bei der Lagerung und dem Versenden von Blutproben für die HbA_{1c}-Messung kommt es zu keiner praktisch relevanten „Nachglykierung“ [32]. Auch eine „Deglykierung“ spielt keine wesentliche Rolle [12].

Analytische Stör- und Einflussfaktoren

Da **HbA_{1c} ein Hämoglobin** ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [12, 33] (► **Tab. 5**, ► **Tab. 6**). Um mögliche Einflüsse auf den HbA_{1c}-Wert zu erkennen, sollte ein **aktueller Hb-Wert** im Rahmen eines Blutbildes vorliegen, vor allem, wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diagnose eines Diabetes mellitus

genutzt werden soll. Als klinisch relevant ist auch ein diabetesunabhängiger Altersanstieg des HbA_{1c} zu beachten [34, 35, 36]. Bei Menschen mit einem niedrigen oder implausibel erhöhten HbA_{1c}-Wert – z. B. wegen einer Eisenmangelanämie – kann es zu falschen Diagnosestellungen in Hinblick auf den Diabetes mellitus kommen [10]. Alternativ kann zum Beispiel ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel) als Auslöser einer hämolytischen Anämie zu deutlich verminderten HbA_{1c}-Werten führen. Dieser Enzymdefekt ist besonders bei Menschen afrikanischer oder mediterraner Abstammung verbreitet [13].

Altersabhängigkeit des HbA_{1c}

Der HbA_{1c}-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an. Dies konnte bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit einem jüngeren (<40), mittleren (40–60) und höheren (>60) Alter in zwei deutschen Populationen gezeigt werden. Dieser Anstieg kann absolut 4 bis 8 mmol/mol Hb (0,4 bis 0,7%) betragen [37, 38].

Um die Präzision und Richtigkeit der HbA_{1c}-Messung zu verbessern, wurden die zulässigen Bestehensgrenzen für die interne Qualitätssicherung und die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) angepasst: Die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle beträgt ± 3% und für die externe Qualitätskontrolle ± 8% [6].

► **Tab. 6** Laborparameter zur Diagnose eines Diabetes: Vor- und Nachteile. Daten nach [1, 39].

Laborparameter	Vorteile	Nachteile
NPG	<ul style="list-style-type: none"> Einfache Durchführung Unabhängig von Alter, Hämoglobinopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover* 	<ul style="list-style-type: none"> Individuelle Variation von Tag zu Tag Tageszeitliche Schwankungen (Test daher zwischen 8:00 und 9:00). Unsicherheit des Nüchternzustandes Präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig)
HbA _{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Keine in-vitro-Nachglykierung Unabhängig von Tageszeit und Nüchternzustand Unabhängig von Muskularbeit und Ort der Blutentnahme Geringe individuelle Variation von Tag zu Tag Reflektiert die mittlere Plasmaglukose der letzten 8–12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> Multiple Interferenzen (siehe Unterkapitel HbA_{1c}) Analytische Probleme Unter anderem abhängig von Alter und ethnischer Herkunft
oGTT	<ul style="list-style-type: none"> Referenztest Einziger Test zur Diagnose der gestörten Glukosetoleranz Unabhängig vom Alter, Hämoglobinopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> Geringe Reproduzierbarkeit als NPG und HbA_{1c} Aufwendiger, fehleranfälliger Intraindividuelle Schwankungen Präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutabnahmeröhrchen notwendig)
GPG	<ul style="list-style-type: none"> Kein Nüchternzustand erforderlich Einfache Durchführung 	<ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Schwankungen Schwankungen in Abhängigkeit von der Länge des Nüchternzustandes und der Menge und Zusammensetzung der Mahlzeit Präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutabnahmeröhrchen notwendig) Zur Diagnosestellung aufgrund fehlerhafter Standardisierung nicht geeignet

* Dies trifft auch auf die anderen Glukoseparameter zu. NPG = normale Plasmaglukose; oGTT = oraler Glukosetoleranztest; GPG = Gelegenheitsplasmaglukose

Liegt dem Verdacht auf eine Diabetesdiagnose eine HbA_{1c}-Messung zugrunde, dann ist eine Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. o.).

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

Die beiden für die Diabetes-Diagnose zugelassenen Messgrößen Glukose und HbA_{1c}-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sie sich (► **Tab. 6**). Für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind sowohl der Nüchtern-Plasmaglukosewert, der 2-h-Stundenwert nach einem oGTT und der HbA_{1c}-Wert zugelassen (s. o.). In einer Studie zeigt sich, dass eine normale Nüchternglukose einen Diabetes mellitus nicht ausschließt. So fanden sich bei ca. 1/3 der Personen mit einem deutlich diabetischen 2-h-Wert normale Nüchternplasmaglukosewerte. Andererseits schließt ein HbA_{1c} < 48 mmol/mol Hb (6,5 %) einen manifesten Diabetes nicht aus. Bei mehr als einem Drittel der Menschen mit einem diabetischen 2-h-Plasmaglukosewert (≥ 11,1 mmol/l bzw. 200 mg/dl) lag der HbA_{1c}-Wert unterhalb des Schwellenwertes von 48 mmol/mol Hb (6,5 %) [40, 41]. Bei einem HbA_{1c}-Wert über 48 mmol/mol Hb (6,5 %) liegt in der Regel ein Diabetes mellitus vor.

HbA_{1c}-Messung als Standard bei stationärer Aufnahme von allen Patienten in ein Krankenhaus

Es fehlt ein systematisches Screening in Kliniken in Hinsicht auf die Diabetes-Prävalenz von Menschen, die stationär behandelt wer-

den. 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 [42, 43]. Damit der Anteil an Menschen mit nichterkanntem Diabetes vor allem in der Notaufnahme und in chirurgischen und internistischen Abteilungen gesenkt werden kann, sollte neben der Messung des Plasmaglukosewertes gleichzeitig die Bestimmung von HbA_{1c} erfolgen. Allerdings ist der in ► **Abb. 1** gezeigte Diagnose-Algorithmus im Krankenhaus nicht ohne weiteres anwendbar. Ein nationaler oder internationaler Konsens über mögliche Grenzwerte für die Diabetesdiagnose bei stationären Patienten fehlt bislang.

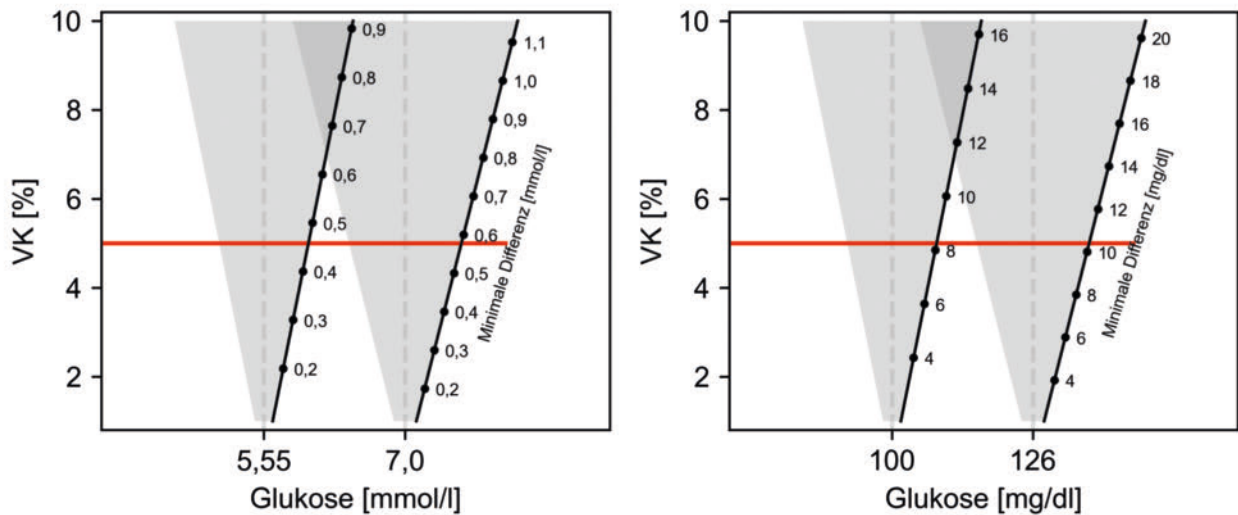
Da das Screening auf Diabetes für stationäre Patienten prognostisch und therapeutisch relevant ist, wird ein HbA_{1c}-Screening bei stationären Aufenthalten empfohlen [84].

Spezielle Aspekte bei der Qualitätssicherung

Minimale Differenz (MD)

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

Alle Messergebnisse unterliegen einer Messunsicherheit. Bei den Laborergebnissen besteht daher generell die Frage, ob die Abweichung vom diagnostischen klinischen Entscheidungswert so weit von der jeweiligen Entscheidungsgrenze entfernt liegt,



► **Abb. 2** Minimale Differenz, 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. VK: Variationskoeffizient.

dass dieser Messwert mit Sicherheit als darüber liegend bewertet werden kann. Zur Beurteilung dieser Frage sollte die „Minimale Differenz“ (MD) herangezogen werden.

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, wird die analytische Variabilität in den Einheiten der Messgröße als Absolutwert an den Entscheidungsgrenzen angegeben. 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 bei einer Serie von Messungen erhaltenen Standardabweichung (SD), um zu entscheiden, ob ein Wert sicher oberhalb eines Entscheidungswertes liegt ($MD = 1,65 \times SD$) (► **Abb. 2**) [41]. Der Faktor, mit dem die SD multipliziert wird, hängt vom Konfidenzniveau ab. Während der Faktor 1,65 einem Konfidenzniveau von nur 90% entspricht [41], liegt dieses bei einem Faktor von 2,00 bei 95% [6].

Die MD, die im jeweiligen Labor für die relevanten Messparameter 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 Nüchternplasmaglukosekonzentration von 7,0 mmol/l (126 mg/dl) sollte die MD nicht >0,6 mmol/l (> 10,4 mg/dl) sein.

Entsprechendes gilt für einen klinischen HbA_{1c}-Entscheidungswert von 48 mmol/mol Hb (6,5%). Hier sollte die MD nicht >1,65 mmol/mol Hb (>0,17%) betragen.

Bestimmung von Ketonkörpern

Die Messung von Ketonkörpern ist bei Erstmanifestation eines Diabetes mellitus in einigen klinischen Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit des Beginns einer Insulintherapie festzustellen. Darüber hinaus ist es wichtig, dass die Symptomatik einer

► **Tab. 7** In der Routinediagnostik verwendete Insel-Autoantikörper bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus. Daten nach [45].

Antigen	Insel-Autoantikörper ¹	Prävalenz bei Erstdiagnose ²
Glutamatdecarboxylase	GADA ³	60 bis 85 %
Insulinoma-assoziiertes Antigen-2	IA-2A	50 bis 85 %
Zinktransporter 8 (ZnT8)	ZnT8A	50 bis 80 %
Insulin	IAA ⁴	Erwachsene: <30 % Kinder <5 Jahren: >90 %
Verschiedene Inselzellantigene	ICA ⁵	Variabel

1. Es gibt inzwischen Kombinationstests, mit denen GADA, IA-2A und ZnT8A gleichzeitig gemessen werden können.
2. Die Prävalenzangaben sind aufgrund der eingeschränkten Studienlage unter Vorbehalt zu sehen.
3. Glutamat-Decarboxylase (GAD) kommt in den 2 Isoenzymen GAD65 und GAD67 vor. GAD-Antikörper beim Typ-1-Diabetes mellitus sind immer gegen GAD65 gerichtet, bei einigen neurologischen Erkrankungen auch zusätzlich gegen GAD67.
4. Die Prävalenz der IAA korreliert invers mit dem Alter des Patienten bei der Diabetes-Diagnose.
5. Aufgrund 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 in der Krankenversorgung obsolet.

► **Tab. 8** Indikation für die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern. Daten nach [46].

- 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)
- Diabetes bei Therapie mit Immuneckpoint-Inhibitoren (ICPI)
- Differenzialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Ketoazidose, insbesondere bei SGLT2-Inhibitoren-Therapie, auch bei normoglykämischen Glukosewerten auftreten kann.

Die Messung von Ketonkörpern erfolgt häufig qualitativ im Urin (Aceton), allerdings können Urinproben nicht jederzeit problemlos gewonnen werden. Stattdessen sollte β -Hydroxybutyrat, welches bei einer Ketoazidose vorrangig entsteht, im Blut bzw. Plasma sensitiv gemessen werden. Ein Konzentrationsanstieg von β -Hydroxybutyrat im Blut tritt ohne Zeitverzögerung auf, anders als ein Konzentrationsanstieg von Aceton im Urin [44]. Bei klinischer Symptomatik einer Ketoazidose bietet daher die Messung im Blut bzw. Plasma Vorteile gegenüber der Urindiagnostik. Dabei sind Werte von $> 3 \text{ mmol/l}$ β -Hydroxybutyrat im Plasma oder Vollblut (POCT) als sicher pathologisch anzusehen [45].

Bestimmung von Insel-Autoantikörpern

Die Messung von spezifischen Insel-Autoantikörpern (AAK) ist für die Differenzialdiagnose der verschiedenen Diabetes-Typen hilfreich, sie erfolgt in der Praxis nur in begründeten Einzelfällen (► **Tab. 7**, ► **Tab. 8**) [46]. So kann das Vorliegen von Insel-AAK als frühes Stadium in der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus gewertet werden, ohne dass bereits Symptome bzw. metabolische 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, z. B. aufgrund einer autoimmunen β -Zelldestruktion, ist die Antikörperdiagnostik zielführend. Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei Patienten bei polyglandulären Autoimmunsyndromen ist die Insel-AAK-Bestimmung ebenfalls sinnvoll.

Anders als bei klassischen Labormessgrößen in der Diabetologie, wie z. B. Glukose, HbA_{1c} , C-Peptid und Insulin, die molekular genau definiert sind, weisen Insel-AAK eine hohe biologische Variabilität auf. Daher sind eine molekulare Definition und somit auch eine Standardisierung unmöglich [46, 47]. 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 Spezifität 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 bis IgG4) und der Zielepitope verändern können.

Bei der Bestimmung der verschiedenen Insel-Autoantikörpern ist damit die Messgröße nicht genau molekular definiert. Die Autoantikörper sind also 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 unter der Verwendung von Insel-AAK-Standards erfolgen [48]. In der Praxis sollten nur unabhängig evaluierte Insel-AAK-Assays mit CE-Markierung oder In-vitro Diagnostic Regulation (IVDR) konform validierte LDT (Laboratory Developed Tests) mit möglichst 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 [49], bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [50] und Prädiabetes zunehmend wichtig, sondern auch für die Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist [50]. Mithilfe des HOMA-Modells (Homeostasis Model Assessment) ist es möglich, eine qualitative Aussage zum Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten β -Zellsekretion zu treffen [5, 51, 52].

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 %) renal eliminiert [53, 54]. Beide Peptidhormone sind mit immunologischen Methoden in Heparin-/EDTA-Plasma-Proben oder Serum messbar. Aufgrund der wesentlich längeren in-vivo-Halbwertszeit von C-Peptid im Vergleich zu Insulin, der weitgehenden Resistenz von C-Peptid gegenüber Abbau in hämolytischem Blut und der Messung von C-Peptid in Immunoassays [47] ist die C-Peptidmessung als Surrogat-Parameter der β -Zellfunktion der Insulinmessung im Prinzip überlegen [55]. Allerdings gibt es bei der C-Peptidmessung das Problem, dass die verschiedenen Assays zur C-Peptidmessung recht unterschiedliche Ergebnisse liefern. Es fehlt bisher eine geeignete Standardisierung der Messung.

► **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* 3a: Präsymptomatisch 3b: Symptomatisch [57]
Diagnose-Kriterien	≥ 2 Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper positiv	Insel-Autoantikörper können nicht (mehr) vorhanden sein

* Andere internationale Fachgesellschaften klassifizieren nur symptomatische Menschen mit Typ-1-Diabetes in Stadium 3 [17].

Die Beurteilung der gemessenen C-Peptid-Konzentration ist mit abnehmender Filterfunktion der Nieren (eGFR) nur eingeschränkt möglich [56]. Ab einer eGFR von $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sollte daher auf eine Durchführung dieser Diagnostik verzichtet werden.

Mit dem C-Peptid-Glukose-Ratio (CGR) ist ein neuer Parameter eingeführt worden, um die Sekretionskapazität im nüchternen Zustand zu messen und einen Insulinmangel von einer Insulinresistenz abzugrenzen [50, 57]. Allerdings gibt es Einschränkungen der Anwendbarkeit des CGR bei einer Nüchtern-Plasmaglukose über 14 mmol/L (250 mg/dL), sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion (s. o.).

Differenzialdiagnostik

Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in ► **Tab. 1** aufgelistet. Der Diagnose-Algorithmus, wie z. B. der von der ADA und der EASD entwickelte [58], ist von zunehmender Bedeutung, da die verschiedenen Diabetestypen (inkl. Subtypen) unterschiedliche Diagnose- und Therapiestrategien erfordern und eine unterschiedliche Langzeitprognose besitzen. Dabei kommt neben der Klinik der Messung der Insel-Autoantikörper und der C-Peptid-Konzentration eine wichtige Rolle zu. Bei der Messung von C-Peptid hängt dessen Konzentration erheblich von der verwendeten Messmethode ab (s. o.). Dabei können die C-Peptidwerte aufgrund fehlender labormedizinischer Standardisierung stark schwanken (um bis zu 36 % je nach verwendeter Bestimmungsmethode) [47]. Daher sollten keine Absolutwerte angegeben werden. Für die Beurteilung müssen vielmehr die laborspezifischen Referenzintervalle und deren Schwankungsbreite zur Differenzialdiagnose herangezogen werden. Bei klinisch und laborchemisch eindeutigem Typ-1-Diabetes sollte zusätzlich kein Ausschluss eines MODY-Diabetes mit erheblichem finanziellem Aufwand erfolgen. Bei unklarem Diabetestyp sollte jedoch eine Differenzialdiagnostik eingeleitet werden, wobei sowohl C-Peptid-Messwerte als auch Autoantikörper-Titer je nach Labor variieren können.

Typ-1-Diabetes – Stadien und Frühdiagnostik

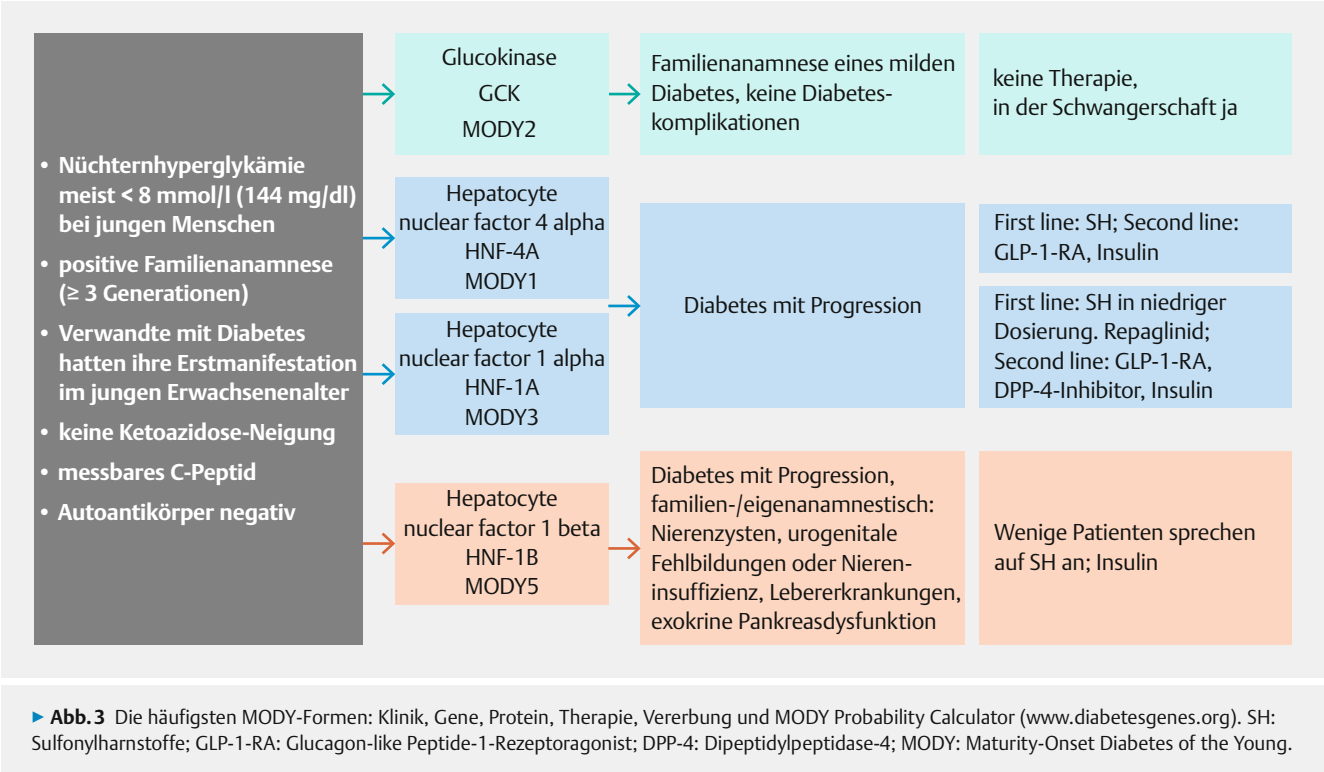
Gemäß einer neuen Einteilung werden drei Stadien des Typ-1-Diabetes definiert (► **Tab.9**). Ein oder mehrere Insel-Autoantikörper sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Diabetes [59, 60, 61] und eine Indikation zur Intervention

im Rahmen klinischer Studien, die den fortschreitenden Verlust von β -Zellen verzögern oder verhindern sollen.

Ein Screening auf einen 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 Patienten mit Typ-1-Diabetes empfohlen [62]. 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 β -Zellrestfunktion durch frühzeitige Therapie und einer besseren Langzeitglukosekontrolle beitragen [62]. In einer kürzlich publizierten Konsensus-Leitlinie plädieren die wichtigsten für den Typ-1-Diabetes verantwortlichen Fachgesellschaften und Organisationen wegen des nachgewiesenen Vorteils der Reduktion einer Ketoazidose als Erstmanifestation des Typ-1-Diabetes im Stadium 3 für ein Screening auf Autoantikörper [63]. Das präsymptomatische Screening sollte aber in enger Abstimmung mit kooperierenden Typ-1-Diabetes-Zentren erfolgen [64].

LADA (Late onset autoimmune diabetes in the adult)

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 bis 2 Jahren) zu einer Verschlechterung der Glukosekontrolle bei relativ niedrigen C-Peptidwerten. Spätestens dann sollte die Diagnose Typ-2-Diabetes überdacht und Insel-Autoantikörper gemessen werden, um frühzeitig eine Insulintherapie einzuleiten [61, 65, 66]. 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



Tab. 10 Diabetes-Diagnose aufgrund einer Erkrankung des Pankreas. Daten nach [73].

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 β-Zellfunktion (z. B. HOMA-B, C-Peptid–Glukose-Quotient) [61]▪ 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 β-Zell-Funktion;
CT = Computertomografie; MRT = Magnetresonanztomografie;
GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1.

zeigt eine hohe Inzidenz von Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, wobei die weltweiten Inzidenzen in Asien am niedrigsten und in den nordischen Ländern am höchsten ist. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen [66]. In einem kürzlich erschienenen Review aus Australien fanden sich 2024 bei 139257 Menschen mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen (in

Jahren): 0–20: 11 %; 21–39: 26 %; 40–59: 30 % und >60: 33 %. Es ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl von Menschen insbesondere in höherem Alter inkorrekt klassifiziert werden [67]. Daher sollte bei klinischem Verdacht häufiger ein Screening auf Inselzell-Antikörper und die Messung des C-Peptide/Glukose-Verhältnisses auch in höherem Alter erfolgen.

MODY (Maturity-onset diabetes of the young)

Unter dem Begriff **MODY** werden verschiedene Diabetestypen zusammengefasst, deren Diagnose meist vom jugendlichen bis zum Erwachsenenalter gestellt wird und deren Ursache auf bekannten genetischen Mutationen beruht [68, 69, 70, 71, 72]. Der Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen ist in **Abb. 3** dargestellt.

Pankreopriver Diabetes mellitus

Ein Diabetes, der sich aufgrund von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse entwickelt, wird unter dem Begriff pankreopriver Diabetes mellitus subsummiert. Die diagnostischen Kriterien sind in **Tab. 10** aufgelistet. Die amerikanische Diabetes Gesellschaft empfiehlt, nach akuter Pankreatitis auf Diabetes zu screenen.

Post-Transplantation Diabetes (PTDM)

Die Prävalenz eines PTDM nach Organtransplantation (vor allem Niere, Leber, Herz) beträgt zwischen 20–40 %. Die größte Inzidenz liegt zwischen dem 46. und 365. Tag nach Transplantation. Menschen mit PTDM haben ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre und Karzinom-bedingte Mortalität und für ein kürzeres Transplantatüberleben. Daher sollte ein Screening auf eine Gluko-

sestoffwechselstörung bereits vor und in definierten Zeitintervallen nach Transplantation erfolgen [74].

Screening

Zum primären Screening auf Typ-2-Diabetes wird ein Diabetes-Risiko-Test mit folgenden Fragebögen empfohlen:

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

Das Vorgehen bei erhöhten Scores, manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, z. B. Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride oder/und Low-Density Lipoprotein [LDL] Cholesterin oder erniedrigtes High-Density Lipoprotein [HDL] Cholesterin), oder bei einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Gestationsdiabetes, Polycystisches Ovar-Syndrom (PCOS) oder nichtalkoholischer Fettleber wird in ► **Abb. 1** gezeigt.

Ausblick

Subtypisierung eines Prädiabetes/Typ-2-Diabetes

In den letzten Jahren konnte durch genauere Differenzierung und Charakterisierung von Menschen mit Diabetes distinkte Diabetessub(phäno)typen beschrieben werden, die sich im Krankheitsverlauf und im Risikoprofil für diabetesbedingte Komplikationen (kardiovaskulär, renal, neural) unterscheiden (Cluster-Analysen) [75, 76, 77] [78]:

- SAID (schwerer autoimmuner Diabetes),
- SIDD (schwerer insulindefizienter Diabetes),
- SIRD (schwerer insulinresistenter Diabetes),
- MOD (milder adipositasbedingter Diabetes) und
- MARD (milder altersbedingter Diabetes).

Kriterien der Typisierung waren Alter zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose (Jahre), Geschlecht, BMI, Nüchtern-Plasmaglukose, Fasting C-Peptide, HbA_{1c}, und Inselzell-Autoantikörper.

Allerdings kann sich die Zugehörigkeit zu einer Untergruppe im Krankheitsverlauf ändern. Gegenwärtig hat die Unterteilung noch keinen klinisch-relevanten Einfluss auf die individuelle Therapie. Weitere Studien, auch zur Entwicklung einfacher Möglichkeiten der Zuordnung, sind erforderlich [78]. Ähnliche Clusterbildung fand sich in einer großen Kohorte von Menschen mit Diabetes in einem DPV-Register [79].

Subtypisierung einer Adipositas

Die Diagnose Übergewicht und Adipositas – u. a. wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prädiabetes und Typ-2-Diabetes – erfolgt traditionell mit der Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI). Dieser Parameter ist jedoch ungeeignet als direktes Maß, „Fett“ zu messen, die Verteilung des Fettgewebes im Körper zu bestimmen, noch zu beurteilen, ob ein Exzess an Körperfett ein klinisches Gesundheitsproblem darstellt. Daher hat aktuell eine internationale Expertengruppe neue Definitionen für Adipositas und diagnostische Verfahren konsentiert [80]. Eine phänotypische Subtypisierung sollte medizinisch, psychosozial, ge-

sundheitspolitisch und ökonomisch – auch bei der Implementierung eines DMP Adipositas – zukünftig eine wichtige Rolle spielen.

Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) zur Diabetes-Diagnose

Aktuell wird die Möglichkeit der Diabetes-Diagnose durch die Nutzung von kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) in der Literatur diskutiert. Abgesehen davon, dass die Kosten für die konventionelle Diagnostik niedriger liegen, konnte bisher die Eignung von CGM zu diagnostischen Zwecken nicht eindeutig belegt werden [81, 82]. Derzeit wird bei der Diagnose eines Typ-1-Diabetes untersucht, ob der Einsatz von CGM eine sichere Erkennung einer Normoglykämie (Stadium 1), der Früherkennung eines Typ-2-(Prä)Diabetes oder eines manifesten Typ-2-Diabetes (Stadium 3) ermöglicht. Bei einem Prädiabetes (Dysglykämie; Stadium 2) sollte geprüft werden, ob eine individuell angepasste Intervention indiziert ist [83].

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; Vortragshonorare: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Andere Aktivitäten: Kurator 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; Science Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf und diateam GmbH, Bad Mergentheim. T. Schwarz hat keinen Interessenkonflikt. C. Niederau hat keinen Interessenkonflikt. S. Pleus ist Angestellter des Instituts für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm (IfDT), Ulm, das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. A. Tytko ist niedergelassene Diabetologin und erhielt Beraterhonorare der Firma Roche im Rahmen eines Projektes des Vereins Niedergelassener Diabetologen Niedersachsens (VNDN); Vortragshonorare bzw. Reisekostenersatzungen der Firmen Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. C. Werner hat keine Interessenkonflikte; Details sind unter <https://www.akdae.de/akdae/mitglieder/detail/christoph-werner> veröffentlicht. 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 keine Interessenkonflikte. G. Freckmann ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IfDT; er erhielt in den letzten 3 Jahren Vortrags-/Beratungshonorare oder Forschungsunterstützung von Abbott, Ascensia, Bionime, Boydsense, Dexcom, Insulet, I-Sens, Lilly, Menarini, Novo Nordisk, Perfood, Pharamsens, Roche, Sinocare, Terumo, Vertex, Ypsomed.

E. Schleicher hat keinen Interessenkonflikt.

A.G. Ziegler war als Mitglied in Advisory Boards von Sanofi-Aventis und Novo Nordisk tätig; und erhielt Vortragshonorare von Sanofi-Aventis.

M. Nauck erhielt Vortragshonorare von Amgen, Novartis, Synlab, Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Technopath, Lilly. Advisory Boards: Novartis, Novo Nordisk.

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

Literatur

- [1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF AdWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023
- [2] World Health Organization. Classification of Diabetes. Classification of diabetes mellitus. www.who.int/.../item/classification-of-diabetes-mellitus
- [3] Chen X, Affinati AH, Lee Y et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1170–1176
- [4] Liao D, Liu C, Chen S et al. Recent advances in immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *Int Immunopharmacol* 2023; 122: 110414
- [5] Blüher M. Methoden zur Abschätzung der Insulinresistenz. *Diabetol Stoffwechs* 2024; 19: 414–425
- [6] Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen; Stand: 16.06.2024
- [7] Heinemann L, Adamczewski H, Neumann C 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. *Diabetol Stoffwechs* 2020; 15: 470–471
- [8] Krüger M, Heinemann L. Glukoselösungen für den oGTT: Update 2024. *Diabetes Stoffw Herz* 2024; 33 (5): 293–298
- [9] Heil W, Jachtmann A, Rick W. Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des oralen Glucose-Toleranz-Tests. *LaboratoriumsMedizin/Journal of Laboratory Medicine* 1990; 14: 440–444
- [10] Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: AWMF-Registernummer: 057–008 2. Auflage; 2018
- [11] Schäfer-Graf UM, Laubner K, Hummel S et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057–008). *Diabetologie* 2025; 21: 455–466
- [12] Landgraf R. HbA_{1c} in der Diabetesdiagnostik. *Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [13] Israel A, Raz I, Vinker S et al. Type 2 Diabetes in Patients with G6PD Deficiency. *N Engl J Med* 2024; 391: 568–569
- [14] Pleus S, Heinemann L, Freckmann G et al. Glukosemessung in der Diabetesdiagnostik und -therapie: laboratoriumsmedizinische Untersuchung inkl. patientennaher Sofortdiagnostik, Blutglukoseselbstmessung und kontinuierliches Glukosemonitoring. *Diabetol Stoffwechs* 2021; 17: 52–60
- [15] 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: 407–413
- [16] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 11. Aufl. Brüssel: International Diabetes Federation; 2025. ISBN: 978–2-930229–96–6
- [17] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025; 48 (Suppl. 1): S27–S49
- [18] Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the „Ten Commandments“ of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J* 2019; 40: 3215–3217
- [19] Organization WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: Switzerland: World Health Organization; 2006
- [20] Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* 2022; 65: 275–285
- [21] Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care* 2023; 46 (7): 1388–1394
- [22] Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 39: e3693
- [23] Bergman M, Abdul-Ghani M, Chan J et al. Staging schema for early diagnosis of prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12 (12): 873–876
- [24] Sandforth L, Kullmann S, Sandforth A et al. Prediabetes remission to reduce the global burden of type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2025: S1043–2760(25)00004–9
- [25] Jagannathan R, Neves JS, Dorcely B et al. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 3787–3805
- [26] Bergman M, Manco M, Satman I et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2024; 209: 111589
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mutterschafts-Richtlinie/Mu-RL in der Fassung vom 21. September 2023. In: zuletzt geändert am 28. September 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18122023 B2
- [28] Group HSCR. Metzger BE, Lowe LP et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
- [29] Retnakaran R, Ye C, Kramer CK et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Test for the Postpartum Reclassification of Women With Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2025; 48 (6): 887–895
- [30] Egan AM, Dunne FP. Rethinking Postpartum Glucose Assessment: Is One-Hour Testing the Key to Success? *Diabetes Care* 2025; 48: 874–876
- [31] 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
- [32] Schleicher E, M. Nauck M, Niederau C et al. Ex vivo-„Nachglykierung“ von HbA_{1c}: Kein Einfluss auf das Messergebnis bei der Lagerung und dem Versenden von Blutproben. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 2025; 34: 42–44
- [33] Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA_{1c} Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 687–695
- [34] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. Higher HbA_{1c} Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res* 2018; 50: 728–734
- [35] Gough A, Sitch A, Ferris E et al. Within-subject variation of HbA_{1c}: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18: e0289085

- [36] 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
- [37] Roth J, Muller N, Lehmann T et al. HbA_{1c} and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 637–642
- [38] Masuch A, Friedrich N, Roth J et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA_{1c} reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 20
- [39] Kaur G, Lakshmi PV, Rastogi A et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0242415
- [40] Peter A, Fritsche A, Stefan N et al. Diagnostic value of hemoglobin A_{1c} for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 234–237
- [41] 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
- [42] Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA_{1c}-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 123–129
- [43] Müssig K, Gallwitz B, Haak T et al. Diabetes im Krankenhaus. *Diabetes aktuell* 2025; 23: 23–36
- [44] Taboulet P, Deconinck N, Thurel A et al. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 2007; 33: 135–139
- [45] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 835–856
- [46] Thaler M, Roos M, Petersmann A et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetol und Stoffwechs* 2022; 17: 382–388
- [47] Hörber S, Achenbach P, Schleicher E et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnology Advances* 2020; 39: 107359
- [48] Lampasona V, Pittman DL, Williams AJ et al. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. *Clin Chem* 2019; 65: 1141–1152
- [49] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803–817
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495
- [53] Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R et al. Renal metabolism of C-peptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 494–498
- [54] Bonser AM, Garcia-Webb P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297–352
- [55] Alemán-Contreras R, Gómez-Díaz RA, Noyola-García ME et al. Utility of Fasting C-Peptide for the Diagnostic Differentiation of Patients with Type 1, Type 2 Diabetes, MODY, and LADA. *Life (Basel)* 2024; 14
- [56] D'Elia JA, Mulla C, 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
- [57] Fritsche A. Insulin Secretion Capacity as a Crucial Feature to Distinguish Type 1 From Type 2 Diabetes and to Indicate the Need for Insulin Therapy – A Critical Discussion of the ADA/EASD Consensus Statement on the Management of Type 1 Diabetes in Adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023; 131: 500–503
- [58] 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). *Diabetologia* 2021; 64 (12): 2609–2652
- [59] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of the JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964–1974
- [60] Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024; 97 (6): 529–545
- [61] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 674–686
- [62] 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
- [63] Phillip M, Achenbach P, Addala A et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibodypositive prestage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024; 67: 1731–1759
- [64] Beran D, Bandini A, Bosi E et al. Type 1 diabetes screening: need for ethical, equity, and health systems perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 (3): 175–176
- [65] 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
- [66] 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
- [67] Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. *Nature Rev Endocrinol* 2025; 21: 92–104
- [68] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (1): 237–250
- [69] Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9 (1): 12
- [70] Naylor RN, Patel KA, Kettunen JLT. Precision treatment of beta-cell monogenic diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)* 2024; 4: 145
- [71] Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1188–1211
- [72] Müssig K. Diabetic Ketoacidosis in Patients with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2024; 132: 463–468
- [73] Bojunga J, Schlereth F. Diabetes mellitus Typ 3c – Prävalenz, Diagnose, Besonderheiten der Therapie. *Der Diabetologe* 2018; 14: 269–277
- [74] Sharif A, Chakker A, de Vries APJ et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 531–54

- [75] 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
- [76] 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
- [77] Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022; 65: 1770–1781
- [78] Misra S, Wagner R, Ozkan B et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)* 2023; 3: 138
- [79] Grimsman JM, Tittel SR, Bramlage P et al. Disease heterogeneity of adult diabetes based on routine clinical variables at diagnosis: Results from the German/Austrian Diabetes Follow-up Registry. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24 (11): 2253–2262
- [80] Rubino F, Cummings DE, Eckel RH et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 (3): 221–262
- [81] Kirigin Bilos LS, Altabas V, Vukic Dugac A et al. The Role of Continuous Glucose Monitoring in Detecting Early Dysglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Cystic Fibrosis. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60: 477
- [82] Zahalka SJ, Galindo RJ, Viral N et al. Continuous Glucose Monitoring for Prediabetes: What Are the Best Metrics? *J Diabetes Sci Technol* 2024; 18 (4): 835–846
- [83] Mader J, Wong JC, Freckmann G et al. The use of Continuous Glucose Monitoring to Diagnose Type 1 Diabetes Stage 2. *J Diabetes Sci Technol* 2025; 30: 19322968251333441
- [84] Müssig K, Gallwitz B, Haak T et al. Diabetes im Krankenhaus. *Diabetol Stoffwechs* 2025; 20 (Suppl. 2): S428–S442