

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2023
Seite S81–S480
18. 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 2023**

 **Thieme**

Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2023

Autorinnen/Autoren

Stefan Pleus^{1*}, Andrea Tytko^{2*}, Rüdiger Landgraf³, Lutz Heinemann⁴, Christoph Werner⁵, Dirk Müller-Wieland⁶, Anette-Gabriele Ziegler⁷, Ulrich A. Müller⁸, Guido Freckmann¹, Helmut Kleinwechter⁹, Erwin Schleicher^{10,11}, Matthias Nauck^{12,13}, Astrid Petersmann^{12,14}

Institute

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

13 DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Partnerseite Greifswald, Universitätsmedizin, Greifswald, Deutschland

14 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S100–S113

DOI 10.1055/a-2075-9943

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S98–S110. doi: 10.1055/a-2075-9943

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S98–S110. doi: 10.1055/a-1789–5615

Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Pleus
Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Lise-Meitner-Straße 8/2, 89081 Ulm, Deutschland
stefan.pleus@idt-ulm.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: Verschiedene Änderungen im Abschnitt „Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose“ und „Präanalytik der Glukosemessung“. Die neuen Vorgaben zur Präanalytik und Analytik der Glukosebestimmung gemäß der überarbeiteten Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) werden aufgeführt.

* Erstautoren

Begründung: Im Mai 2023 erschien eine aktualisierte Fassung der Rili-BÄK.

ggf. stützende Quellenangabe: [13]

Neuerung 2: Die Formulierung zur Zuverlässigkeit des HbA_{1c}-Werts bei Niereninsuffizienz wurde angepasst.

Begründung: Angleichung an die Praxisempfehlung „Nephropathie und Diabetes“.

ggf. stützende Quellenangabe: [23]

Neuerung 3: Neuer Abschnitt „Bestimmung von Ketonkörpern“.

Begründung: Die Messung von Ketonkörpern ist in einigen klinischen Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit einer Insulintherapie festzustellen. Die Urindiagnostik, bei der Acetoacetat gemessen wird, ist zeitverzögert, und Urinproben können auch nicht jederzeit problemlos gewonnen werden. Dagegen ermöglicht die Messung von β -Hydroxybutyrat im Plasma oder Blut, das Risiko einer Ketoazidose schneller zu beurteilen.

ggf. stützende Quellenangabe: [36, 37]

Neuerung 4: Ergänzung des Abschnitts „Differenzialdiagnostik“ um eine zusammenfassende Beschreibung der Verläufe bei der Entwicklung eines Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes.

Begründung: Die Differenzialdiagnostik des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes soll zusammengefasst werden und so leichter für die Leser erfassbar sein.

Neuerung 5: Entfernung des Fluss-Diagramms zur Differentialdiagnose von Typ-1-, Typ-2-Diabetes und MODY

Begründung: Aufgrund der zum Teil erheblichen Schwankungen, die bei der Bestimmung von C-Peptid bzw. Autoantikörpern je nach Labor und Methode auftreten können, und aufgrund der fehlenden Standardisierung in diesem Kontext, wird das Fluss-Diagramm entfernt. Der in dieser Abbildung dargestellte Diagnose-Algorithmus wird weiterhin im Text zitiert, allerdings wird dort auch auf die Variabilität bei den Bestimmungen von C-Peptid und Autoantikörpern hingewiesen.

Neuerung 6: Im Abschnitt „Ausblick“ wird die Subtypisierung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes angesprochen.

Begründung: Eine Subtypisierung wird zunehmend diskutiert und findet bei Typ-2-Diabetes bereits Anwendung. Eine detaillierte Betrachtung der Subtypisierung fehlt derzeit noch, sodass noch keine abschließende Beurteilung möglich ist.

ggf. stützende Quellenangabe: [66, 67]

Neuerung 7: Kurze Diskussion der Diabetes-Diagnose in Kliniken im Abschnitt „Ausblick“.

Begründung: Ein systematisches Diabetes-Screening in Kliniken fehlt. Der Diagnose-Algorithmus ist auch nicht ohne weiteres anwendbar. Es gibt allerdings keinen nationalen oder internationalen Konsens, ab welchem Glukose-Grenzwert eine Diabetes-Diagnose bei stationären Patienten wahrscheinlich ist. Die zusätzliche Messung des HbA_{1c} kann nützlich sein, um den Anteil an Patienten mit nichterkanntem Diabetes zu senken.

Definition des Diabetes mellitus

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

Klassifikation

Typ-1-Diabetes

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

Typ-2-Diabetes

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

Andere spezifische Diabetestypen

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

Gestationsdiabetes

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

Diagnostik

Diagnosekriterien

Diabetes mellitus

Die folgenden Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus entsprechen den Empfehlungen internationaler Diabetes-Fachgesellschaften (International Diabetes Foundation (IDF), American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) usw.) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die hier dargestellten medizinischen Bewertungsgrenzen stellen den aktuellen Stand des wissenschaftlichen Konsensus dar.

Messgröße venöse Plasmaglukosekonzentration

- Gelegenheitsplasmaglukosekonzentration 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 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) (Vorgaben für die Durchführung des oGTT, siehe ► **Tab. 1**)

oder

Messgröße HbA_{1c}-Wert

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

unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren und Besonderheiten (► **Tab. 5**)

Abnormal erhöhte Nüchternplasmaglukosekonzentration

IFG (impaired fasting glucose, „abnormale Nüchternglukose“) für den Bereich der Nüchternglukose 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.

Eine abnormal erhöhte Nüchternglukosekonzentration ist international uneinheitlich definiert. Die ADA legt den Glukosegrenzwert beispielsweise auf 5,6 mmol/l (100 mg/dl) fest [7], während IDF und WHO diese Grenze bei 6,1 mmol/l (110 mg/dl) ansetzen [8, 9].

Gestörte Glukosetoleranz

IGT (impaired glucose tolerance) entspricht einem 2 h-Plasmaglukosewert beim oGTT im Bereich von 7,8 bis $< 11,1$ mmol/l (140 bis < 200 mg/dl) bei einer Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration von $< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl) im venösen Plasma.

International besteht keine einheitliche Definition einer gestörten Glukosetoleranz. Während die WHO eine IGT nur im Zusammenhang mit einer IFG definiert [8], besteht bei der ADA eine IGT mit und ohne IFG [7]. Die IDF unterscheidet klar zwischen IGT (2 h-Wert zwischen 7,8 bis $< 11,0$ mmol/l (140 bis < 200 mg/dl) und getrennt davon eine IFG mit Nüchternglukosewerten von 6,1 bis 6,9 mmol/l (110 bis 125 mg/dl) [9].

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

Durchführung des 75 g oGTT – oraler Glukosetoleranztest – 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.

Zum Zeitpunkt 0 Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysiertes 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 Probenverarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode (s. u.).

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

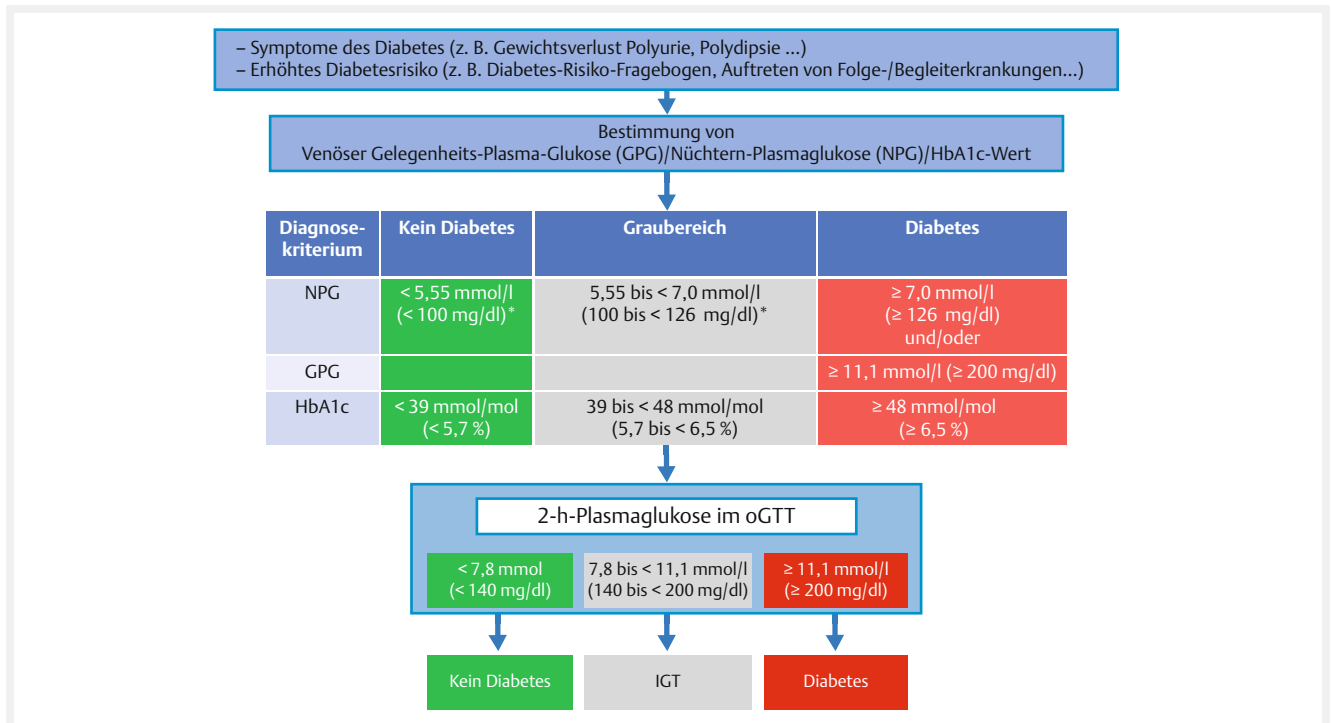
Die Selbsterstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [15, 16]. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen ist Voraussetzung für die Diagnosestellung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten. Das intra- und interindividuell variierende Resorptionsverhalten kann zu erhöhter Variabilität der Glukosekonzentrationen im oGTT führen [17].

Bei vielen Menschen mit einer Glukoseverwertungsstörung bestehen jedoch eine IFG und eine IGT. In Empfehlungen von diversen internationalen Diabetes-Fachgesellschaften wird ein HbA_{1c}-Wert von 39 bis 48 mmol/mol Hb (5,7 bis 6,4 %) als „Prädiabetes“ bezeichnet (► **Abb. 1**) [7], allerdings ist dieser Umstand nicht zwangsläufig mit einer Manifestation einer Diabeteserkrankung assoziiert. Zur Altersabhängigkeit des HbA_{1c}-Wertes s. ► **Tab. 2**.

Gestationsdiabetes

Entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der letzten Fassung vom 1.1.2022 soll allen schwangeren Frauen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ein Screening mit 50 g Glukoselösung („Screening-Test“) auf „Schwangerschaftsdiabetes“ zwischen 24 + 0 und 27 + 6 Schwangerschaftswochen angeboten werden. Dabei müssen die Schwangeren nicht-nüchtern sein und das Screening kann unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit durchgeführt werden [https://www.g-ba.de/richtlinien/19/]. Die Plasma-Glukosekonzentration sollte 60 min nach Gabe der Glukoselösung in einer venösen Blutprobe mit einer qualitätskontrollierten Methode bestimmt werden.

Um eine informierte Entscheidung der Schwangeren über die Durchführung des Tests und mögliche Therapieoptionen zu erlauben, wird ihr frühzeitig ein Merkblatt als Hilfestellung zur Verfügung gestellt. (https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/170/). 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 75-g oGTT standardisiert durch-



► **Abb. 1** Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die simultane Messung von Glukose und HbA1c hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine weitere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT durchgeführt werden. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 1 bis 2 Wochen. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance.
*Eine normale Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration (<5,55 mmol/l; < 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus.

► **Tab. 2** Referenzbereiche für HbA_{1c}-Werte, die bei zwei großen Erwachsenen-Populationen in Deutschland ermittelt wurden.

	Roth J et al., 2016 [26] (n = 6783)	Masuch A et al., 2019 [27] (n = 8665)
< 40 Jahre	27 bis 41 mmol/mol Hb (4,6 bis 5,9 %)	20 bis 42 mmol/mol Hb (4,0 bis 6,0 %)
40 bis < 60 Jahre	29 bis 44 mmol/mol Hb (4,8 bis 6,2 %)	21 bis 44 mmol/mol Hb (4,1 bis 6,2 %)
≥ 60 Jahre	31 bis 46 mmol/mol Hb (5,0 bis 6,4 %)	25 bis 49 mmol/mol Hb (4,4 bis 6,6 %)

geführt 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 (https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/hebammen/aktuelle_dokumente/Hebammen_Anlage_1.3_Verguetungsverzeichnis_ab_01.01.19.pdf). Die in ► **Tab. 3** angegebenen klinischen Entscheidungswerte für Glukosemessergebnisse im oGTT in Hinsicht auf die Diagnose eines Gestationsdiabetes beruhen auf den Ergebnissen der HAPO-Studie [3]. Zur Diagnose reicht die Überschreitung eines Glukosegrenzwertes im oGTT aus [4–6]. Eine aktuelle Studie aus Neuseeland

► **Tab. 3** Grenzwerte der Glukosemessergebnisse zur Diagnose eines Diabetes/Gestationsdiabetes mit einem 75 g oGTT. Ein Diabetes liegt vor, wenn einer der Glukosewerte überschritten wird. Zu den Aspekten, die bei der Präanalytik der Glukosebestimmung (s. u.) sowie bei der Güte der Glukosemessung zu beachten sind und zur weiterführenden Information wird auf die S3-Leitlinie Gestationsdiabetes [5] und auf einen aktuellen Review [6] sowie die aktuellste Version der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) verwiesen [13].

	venöse Plasmaglukosekonzentration	
	mmol/l	mg/dl
nüchtern	≥ 5,1	≥ 92
60 min	≥ 10,0	≥ 180
120 min	≥ 8,5	≥ 153

deutet darauf hin, dass diese Glukosegrenzwerte das Risiko einer Makrosomie der Neugeborenen nicht senken im Vergleich zu etwas höheren Glukosegrenzwerten [10]. Dem gegenüber standen in der Studie höhere Kosten in der Gesundheitsversorgung bei Verwendung der etablierten, niedrigeren Grenzwerte.

Bei Schwangeren, bei denen im 75 g oGTT **nur ein Messwert erhöht ist** und dieser in der Nähe des Entscheidungswerts liegt –

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

Hersteller	Produktname	Korrekte Befüllung absolut notwendig	Ausreichendes Mischen erforderlich	Verdünnungsfaktor
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)

In den Röhrchen der Firma Greiner bio-one (Vacuette 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.

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.

Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose

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

Zur Messung der **venösen** Plasmaglukosekonzentration und des HbA_{1c}-Wertes im Rahmen der Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [11, 12]. Dies ist in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) einheitlich für Laboratorien in Kliniken und im niedergelassenen Bereich wie auch für die patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) geregelt [13]. Dazu zählen nicht Systeme für die Patientenselbstmessung.

In der aktualisierten Rili-BÄK vom Mai 2023 gibt es in Hinblick auf die Glukosebestimmungen zwei wichtige Änderungen, die nach einer Übergangszeit von drei Jahren im Juni 2026 verbindlich werden:

1. Präanalytik: Wenn die Plasmaseparation oder die Glukosemessung nicht innerhalb von 15 min erfolgt, sind Blutentnahmegefäße mit geeigneter Glykolyseinhibition zu verwenden. Die Verwendung von Serum ist ungeeignet.
2. Analytik: Die Vorgaben für die Messgüte der Glukosebestimmung verringern sich für die interne Qualitätssicherung von $\pm 11\%$ auf $\pm 5\%$, für die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) von $\pm 15\%$ auf $\pm 8\%$.

Dabei ist die Teilnahme an Ringversuchen bisher für die patientennahe Sofortdiagnostik („POCT-Methoden“) zur Messung dieser Messgrößen, wie sie in Praxen eingesetzt werden, nicht verbindlich, wengleich die aktualisierte Fassung der Rili-BÄK beim Einsatz in Praxen niedergelassener Ärzte sowie medizinischen Diensten ohne Zentrallabor eine Teilnahme grundsätzlich empfiehlt. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass vor einem Einsatz bei der Diabetesdiagnostik sichergestellt wird, dass die jeweiligen Glukosemesssysteme zur patientennahen Sofortdiagnostik vom Hersteller für die Diagnose zugelassen sind.

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 dem entnommenen Blut 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. 4** dargestellt sind. Diese Glykolysehemmer funktionieren zuverlässig und es konnte gezeigt werden, dass die Glukosewerte mit exakt bestimmten Ausgangswerten übereinstimmen [14]. Die These einer Überbestimmung der Glukosekonzentration bei Verwendung solcher Röhrchen konnte damit widerlegt werden.

Alternativ wird empfohlen, bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung diese nach der Probengewinnung umgehend zu zentrifugieren und 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 geeignet abgehoben werden. Wird ein Zeitfenster von 15 min bis zur Zentrifugation überschritten, müssen die betroffenen Proben aufgrund der ablaufenden Glykolyse und der dadurch induzierten falsch-niedrigen Glukosewerte verworfen werden [13].

HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose

Die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Wertes für die Diabetes-Diagnose wird – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer internationaler Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen, da HbA_{1c}-Werte von verschiedenen Faktoren, einschließlich dem diabetesunabhängigen Altersanstieg (s. u.), beeinflusst werden. Bei pathologischen Werten liegt i. d. R. ein Diabetes mellitus vor; ein Ausschluss eines Diabetes bei HbA_{1c}-Werten im Referenzbereich ist aber nicht möglich; hier gibt es zu viele andere Faktoren, die zu falsch-niedrigen Werten führen können. Liegt dem Verdacht auf eine Diabetesdiagnose eine HbA_{1c}-Messung zugrunde,

dann ist eine Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. o.). Da **HbA_{1c} ein Hämoglobin** ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [18] (siehe auch Infobox). Weiterhin gilt es eine Reihe methodischer Probleme zu beachten [19, 20].

Um die Präzision und Richtigkeit der HbA_{1c}-Messung zu verbessern, wurden die erlaubten Bestehensgrenzen für die interne Qualitätssicherung und die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) angepasst. So wurde die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle von ± 10 % auf zunächst ± 5 % und für die externe Qualitätskontrolle von ± 18 % auf ± 8 % gesenkt [21]. Ab Dezember 2023 ist die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle verbindlich von ± 5 % auf ± 3 % abgesenkt [13].

Merke

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

- **senken (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen)**
 - Hämolytische Anämie, verursacht z. B. durch immunologische Vorgänge, Medikamente wie Cephalosporine
 - Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
 - Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
 - Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, pathologische Hämoglobine)
- **erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern)**
 - Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)
 - Splenektomie
 - Alter [22]
 - 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.
- Ab Stadium G3b/G4 KDIGO ist der HbA_{1c}-Wert kein zuverlässiger Parameter mehr für die Güte der Stoffwechseleinstellung, da er, insbesondere bei Vorliegen und/oder Behandlung einer renalen Anämie, unzuverlässig sein kann [23].

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

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

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

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

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.

Altersabhängigkeit des HbA_{1c}

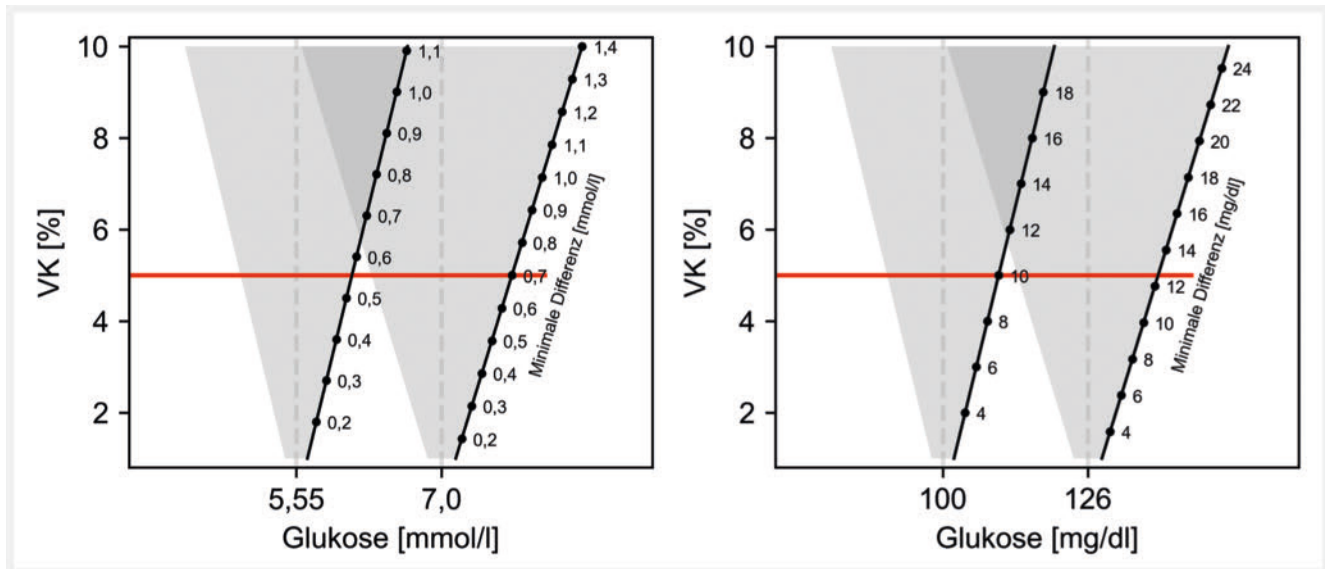
Der HbA_{1c}-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an [24–30]. Dieser Anstieg kann absolut 4 bis 8 mmol/mol Hb (0,4 bis 0,7 %) betragen. Der Anstieg schränkt neben den methodisch bedingten Unterschieden die Verwendung des HbA_{1c}-wertes für die Diabetes-Diagnose insbesondere in dem Bereich < 53 mmol/mol Hb (7,0 %) bei Personen ab 60 Jahren ein. ► **Tab. 2** zeigt HbA_{1c}-Referenzwerte bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit einem jüngeren, mittleren und höheren Alter aus zwei deutschen Populationen [26, 27]. Als Referenzbereich werden die 2,5 bis 97,5 Perzentile angegeben. Ein Messwert über dem Referenzbereich muss aber nicht zwingend pathologisch sein [31].

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

Die beiden für die Diabetes-Diagnose zugelassenen Labormessgrößen Glukose und HbA_{1c}-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sie sich (► **Tab. 5**).

Vergleich von Glukose und HbA_{1c}

Für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind sowohl Nüchternplasmaglukose, der 2-h-Stundenwert nach oGTT und der HbA_{1c}-Wert zugelassen (s. o.). In der DECODE-Studie zeigt sich jedoch, dass eine normale Nüchternplasmaglukose einen Diabetes nicht ausschließt. So fanden sich bei ca. 1/3 der Personen mit einem deutlich diabetischen 2-h-Wert normale Nüchternplasmaglukosewerte [32]. Andererseits schließt ein HbA_{1c} < 48 mmol/mol Hb einen manifesten Diabetes nicht aus. Bei mehr als einem Drittel der Menschen mit einem diabetischen 2-h-Plasmaglukosewert



► **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.

($\geq 11,10$ mmol/l bzw. 200 mg/dl) lag der HbA_{1c} -Wert unterhalb des Schwellenwertes von 48 mmol/mol Hb (6,5 %) [33, 34].

Qualitätssicherung

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

Diese Vorgabe gilt für alle Laborsysteme. Sie sollte auch für „Unit use“-Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik (einzelne Teststreifen oder Küvetten, nach der Definition der Rili-BÄK) gelten, die von Praxen eingesetzt werden und die vom Hersteller für die Diabetes-Diagnose vorgesehen sind. Die aktualisierte Rili-BÄK empfiehlt nun auch für diesen Bereich die Teilnahme an Ringversuchen [13].

Minimale Differenz

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

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

Um den klinischen Erfordernissen Rechnung zu tragen, wird die analytische Variabilität in Absolutwerten 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 Standardabweichung (SD) ($MD = 2 \times SD$) (► **Abb. 2**) [35]. Der Faktor 2, mit dem die SD multipliziert wird, hängt vom Konfidenzniveau ab. Während der Faktor 2 einem Konfidenzniveau von 95 % entspricht [35], liegt dieses bei einem Faktor von 1,65 ([13]) nur bei 90 %.

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

Bestimmung von Ketonkörpern

Die Messung von Ketonkörpern ist bei Erstmanifestation eines Diabetes mellitus in einigen Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit des Beginns einer Insulintherapie festzustellen.

Die Ketonkörpermessung erfolgt häufig qualitativ im Urin (Aceton), allerdings können Urinproben nicht jederzeit problemlos gewonnen werden. Grundsätzlich kann auch β -Hydroxybutyrat, welches bei einer Ketoazidose vorrangig entsteht, im Blut bzw. Plasma sensitiv gemessen werden. Während ein Konzentrationsanstieg von β -Hydroxybutyrat im Blut, anders als ein Konzentrationsanstieg von Aceton im Urin, ohne Zeitverzögerung auftritt [36], ist die Messung derzeit mit höheren Kosten verbunden. Bei klinischer Symptomatik einer Ketoazidose, die insbesondere bei SGLT2-Inhibitoren-Therapie auch normoglykämisch auftreten kann, kann die Messung im Blut bzw. Plasma Vorteile gegenüber der Urindiagnostik bieten. Dabei

► **Tab. 6** In der Routinediagnostik verwendete Insel-Autoantikörper bei Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus. Daten nach [38].

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

¹ Es gibt inzwischen zertifizierte Kombinationsteste mit denen GADA, IA-2A und ZnT8A gleichzeitig gemessen werden können.

² Die Prävalenzangaben sind auf Grund der eingeschränkten Studienlage unter Vorbehalt zu sehen.

³ Die Prävalenz der IAA korreliert invers mit dem Alter des Patienten bei der Diabetes-Diagnose.

⁴ Auf Grund der Messmethode (indirekte Immunfluoreszenz auf humanem Pankreasgewebe) ist die Beurteilung des Testergebnisses von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Der Test liefert nur semiquantitative Ergebnisse und ist daher obsolet.

sind Werte von > 3 mmol/l β -Hydroxybutyrat im Serum als sicher pathologisch anzusehen [37].

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. 6, 7**) [38]. So kann das Vorliegen von Insel-AAK als frühes Stadium in der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus gewertet werden, ohne dass 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 aufgrund einer autoimmunen β -Zelldestruktion und von Patienten mit klinisch recht ähnlichem „severe-insulindeficient“-Diabetes (SIDD) [39–41], die aber beide eine unterschiedliche Prognose haben, ist die Antikörperdiagnostik zielführend. Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei Patienten bei polyglandulären Autoimmunsyndromen ist Insel-AAK-Bestimmung ebenfalls nützlich.

Anders als bei klassischen Labormessgrößen in der Diabetologie, wie z. B. Glukose, HbA1c, C-Peptid und Insulin, die molekular genau definiert sind, weisen Insel-AAK eine hohe biologische Variabilität auf. Daher sind eine molekulare Definition und somit auch eine Standardisierung unmöglich [38, 42]. Die biologische Variabilität beruht auf verschiedenen Faktoren:

► **Tab. 7** Indikation für die Bestimmung von Insel-Autoantikörpern. Daten nach [38].

- 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 Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICPI). Die Insel-Autoantikörper können positiv oder negativ sein
- Differentialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

- Die Insel-AAK werden von den jeweiligen Menschen individuell produziert und unterscheiden sich damit in ihrer Aminosäuresequenz und somit in der Bindungsregion des Autoantigens.
- Die Insel-AAK sind polyklonal, das heißt sie unterscheiden sich auch molekular innerhalb einer einzelnen Person (auch in einem Individuum weisen Autoantikörper eine unterschiedliche Affinität für das Antigen auf).
- Die von Insel-AAK erkannten Epitope sind meist Konformations-Epitope. Das heißt, dass nicht nur eine bestimmte Aminosäuresequenz, sondern auch sekundäre bzw. tertiäre Proteinstrukturen erkannt werden. Daher ist ein Test, der nur auf einem Epitop beruht, nicht ausreichend. Mit falsch negativen Ergebnissen muss gerechnet werden.
- Die Insel-AAK variieren im Zeitverlauf. Das bedeutet, dass sich die Insel-AAK eines Patienten im Verlaufe der Zeit bezüglich der Immunglobulin-Isotypen, Subtypen (IgG1 bis IgG4) und der Zielepitope verändern können.

Bei der Bestimmung der verschiedenen Insel-Autoantikörper ist damit die Messgröße nicht genau molekular definiert. Die Autoantikörper sind also nicht selbst, sondern über die Erkennung ihres Zielantigens und über ihren Isotyp definiert und werden auch so bestimmt. Eine Vergleichbarkeit der Messwerte, wenn diese in verschiedenen (Spezial-)Laboratorien erfolgen, muss über eine externe Qualitätssicherung und mögliche Verwendung von Referenzmethoden unter der Verwendung von Insel-AAK-Standards erfolgen [43]. In der Praxis sollten nur noch unabhängig evaluierte Insel-AAK-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden.

Messung der β -Zellfunktion

Die Messung der Funktionalität der β -Zellen in den Langerhans'schen Inseln im Pankreas ist nicht nur für die Typisierung eines Diabetes [44], bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [45] und Prädiabetes mit deren Subtypen zunehmend wichtig [39–41], sondern auch für die Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist [45]. Mit Hilfe des HOMA-Modells (Homeostasis Model Assessment) ist es möglich,

► **Tab. 8** Differenzialdiagnostische Kriterien für häufige Diabetestypen bei Diagnosestellung. Daten nach [52].

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

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

¹ Der 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.

^{2,3} HOMA-B bzw. Homa-IR Homeostasis Model Assessment (s. u.) zur Quantifizierung der β -Zellfunktion und der Insulinresistenz.

eine qualitative Aussage zu dem Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten β -Zellsekretion zu treffen [46, 47].

Die β -Zellen sezernieren in äquimolarer Menge Insulin und C-Peptid als die beiden β -Zell-spezifischen intrazellulären Spaltprodukte von Proinsulin ins Blut. Bereits bei der ersten Passage durch die Leber wird bis zu 90 % des sezernierten Insulins dort abgebaut. C-Peptid dagegen wird vorwiegend (ca. 80 %) in den Nieren eliminiert [48, 49]. Beide Peptidhormone sind mit immunologischen Methoden in Heparin-/EDTA-Plasma-Proben oder Serum messbar. Auf Grund der wesentlich längeren in vivo-Halbwertszeit von C-Peptid im Vergleich zu Insulin, der weitgehenden Resistenz von C-Peptid gegenüber Abbau in hämolysierten Blut und der besseren labormedizinischen Standardisierung der Messung von C-Peptid in Immunoassays [42], ist die C-Peptidmessung als Surrogat-Parameter der β -Zellfunktion der Insulinmessung überlegen.

Die Beurteilung der im Plasma bzw. Serum gemessenen C-Peptid-Konzentration ist mit abnehmender Filterfunktion der Nieren (eGFR) nur eingeschränkt möglich [50]. Bei Patienten mit einge-

schränkter Nierenfunktion sollte dies berücksichtigt bzw. auf eine Durchführung dieser Diagnostik verzichtet werden.

Wie bei vielen anderen Messmethoden hängt beim C-Peptid die Reproduzierbarkeit der Messung (VK), sowie die untere Nachweisgrenze von den verwendeten Assays ab. Es sollten nur CE-gekennzeichnete Assays, durchgeführt in medizinischen Laboren, zum Einsatz kommen.

Differenzialdiagnostik

Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in ► **Tab. 8** aufgelistet. Der Diagnose-Algorithmus, wie z. B. der von der ADA und der EASD entwickelte [53], ist von zunehmender Bedeutung, da die verschiedenen Diabetestypen unterschiedliche Therapiestrategien erfordern und eine unterschiedliche Langzeitprognose besitzen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei jedem klinisch und laborchemisch eindeutigen Typ-1-Diabetes zusätzlich ein sicherer Ausschluss eines MODY-Diabetes mit erheblichem finanziellem Aufwand erfolgen sollte.

► **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* (siehe ► Abb. 1) 3b: Symptomatisch [54]
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 [7].

Bei unklarem Diabetestyp sollte jedoch eine Differenzialdiagnostik eingeleitet werden, wobei sowohl C-Peptid-Konzentrationen als auch Autoantikörper-Titer je nach Labor und deren Analysen variieren können.

Bei der Entwicklung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes kommt es zu verschiedenen pathologischen Ereignissen. Die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes wird durch genetische Prädisposition und konstitutionelle Faktoren ausgelöst, welche Insulinresistenz fördern und initial kompensatorisch mit erhöhten Insulin- und C-Peptidspiegeln einhergehen. Im Laufe von meist Jahren kommt es zu einer zunehmenden β -Zelldysregulation (abnehmende Insulin- und C-Peptidkonzentrationen) mit der Folge eines Prädiabetes und schließlich eines manifesten Diabetes. Im Gegensatz dazu ist der Typ-1-Diabetes eine Autoimmunerkrankung (meist nachweisbar durch Autoantikörper), die wahrscheinlich durch Einwirken einer Reihe von Umweltfaktoren bei genetischer Prädisposition ausgelöst wird [55]. Es kommt durch Autoimmunprozesse zu einer Zerstörung der β -Zellen und damit zu einem absoluten Insulinmangel.

Typ-1-Diabetes – Stadien und Frühdiagnostik

In einer neuen Einteilung werden drei Stadien des Typ-1-Diabetes definiert (► **Tab. 9**).

Multiple Insel-Autoantikörper sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Diabetes [57] und eine Indikation zur Intervention im Rahmen von klinischen 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 Probanden mit Typ-1-Diabetes empfohlen. Durch Früherkennung, Schulung und Monitoring kann bei Betroffenen im Stadium 1 und 2 das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose bei klinischer Manifestation verhindert werden. Dies kann zu einer Verminderung der damit verbundenen kurz- und langfristigen Morbidität und Mortalität, einer verbesserten β -Zellrestfunktion durch frühzeitige Therapie, und einer besseren Langzeitglukosekontrolle beitragen [58].

Late onset autoimmune diabetes in the adult (LADA)

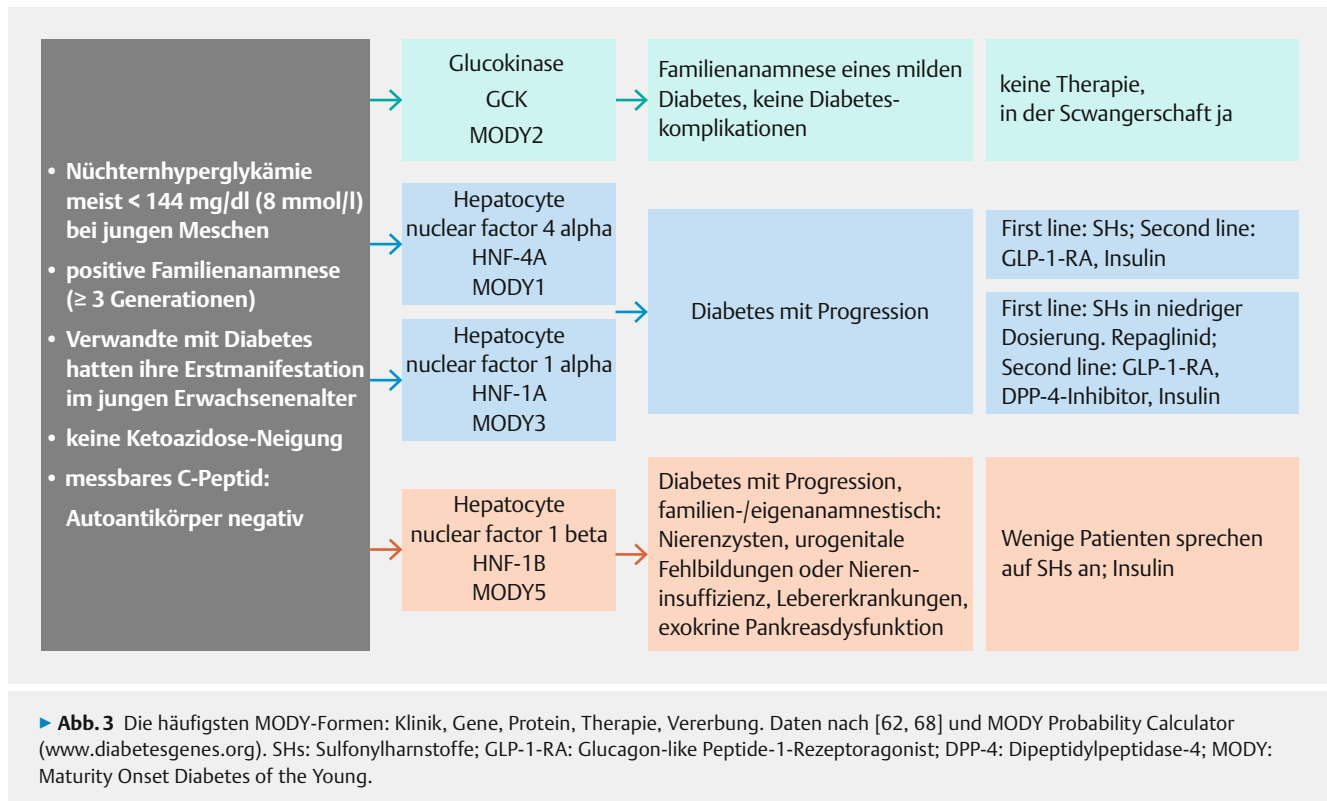
Der LADA ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes, der vor allem bei erwachsenen Menschen (> 35 Jahre) auftritt und genotypisch und phänotypisch extrem heterogen ist. Hinweise auf einen LADA ergeben sich aus einer positiven Familienanamnese für autoimmunologische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Zöliakie, Vitiligo mit und ohne Typ-1-Diabetes) und Normal- bis Übergewicht. Lebensstiländerungen mit Reduktion eines Übergewichtes, Steigerung der körperlichen Aktivität und orale Antidiabetika können therapeutisch effektiv sein und entsprechen damit phänotypisch einem Typ-2-Diabetes. Es kommt jedoch auffallend schnell (innerhalb von Monaten oder 1 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 [59, 60]. Wegen der häufig eingeschränkten Spezifität der Autoantikörper-Bestimmungen gibt es bei den LADA-Patienten sowohl „echte“ Patienten mit Typ-1-Diabetes und Patienten mit Typ-2-Diabetes mit falsch positivem Antikörpertest. Ein aktueller systematischer Review zeigt eine hohe Inzidenz von Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, wobei die weltweiten Inzidenzen bei Asiaten am niedrigsten und in den nordischen Ländern am höchsten ist. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen [61].

MODY

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. Der Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen ist in ► **Abb. 3** dargestellt.

Pankreopriver Diabetes mellitus

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



Screening

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

Folgende Fragebögen werden empfohlen:

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

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

Es fehlt ein systematisches Screening in Kliniken in Hinsicht auf den Anteil von Menschen mit Diabetes die dort behandelt werden. Nach einer Untersuchung des Universitätsklinikums Tübingen wiesen 24 % der neu ins Klinikum aufgenommenen Patienten einen Prädiabetes und 22 % einen manifesten Diabetes auf, wobei bei jedem 6. Menschen mit Diabetes die Erkrankung vorher nicht bekannt war [64].

Ausblick

Zunehmend wird eine Subtypisierung des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes diskutiert [66, 67]. Während die Relevanz der Subtypisierung des Typ-1-Diabetes derzeit in der Praxis fraglich ist, fin-

► **Tab. 10** Diabetes-Diagnose aufgrund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas. Daten nach [63].

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) [45] ▪ 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 = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie;
GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1.

det die Subtypisierung des Typ-2-Diabetes bereits statt, um eine angemessene Therapie, z. B. bei älteren Menschen mit mildem Diabetes, zu ermöglichen. Eine detaillierte Betrachtung der im Vergleich zum Behandlungsstandard zusätzlich benötigten Parameter sowie des Bedarfs an regelmäßig wiederholten Bestimmungen dieser Parameter um den möglichen Wechsel zwi-

schen den Subtypen abzubilden, im Vergleich zum klinischen Nutzen ist derzeit nicht verfügbar.

Da in Kliniken häufig eine Plasmaglukosebestimmung erfolgt, könnten die Messwerte genutzt werden, um den Anteil an Menschen mit nichterkanntem Diabetes vor allem in der Notaufnahme und in internistischen Abteilungen zu senken. Allerdings ist der in ► **Abb. 1** gezeigte Diagnose-Algorithmus nicht ohne weiteres anwendbar. Ein nationaler oder internationaler Konsens über mögliche Grenzwerte für die Diabetesdiagnose bei stationären Patienten fehlt bislang. Die zusätzliche, parallele Bestimmung des HbA_{1c} kann in diesem Kontext nützlich sein.

Die hohe Variabilität im oGTT ist seit langem bekannt [17], sodass die Frage nach dem Zusammenhang des Nüchtern- bzw. 1-h- bzw. 2-h-Werts mit dem Risiko von Folgeerkrankungen gestellt wird. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass dem 1-h-Wert beim oGTT ein höherer prädiktiver Wert für einen Typ-2-Diabetes zukommt als dem 2-h-Wert [65].

INFORMATIONEN/LINKS

Adressen im Internet

<https://www.ddg.info>

Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien:

<https://www.ddg.info/behandlung/leitlinien>

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. Das IfDT (bzw. dessen Mitarbeiter) erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Berlin Chemie, BoydSense, Dexcom, Lilly, Novo Nordisk, Roche und Terumo.

A. Tytko ist niedergelassene Diabetologin und erhielt Beraterhonorare der Firma Roche im Rahmen eines Projektes des Vereins Niedergelassener Diabetologen Niedersachsens (VNDN); Vortragshonorare bzw. Reisekostenerstattungen der Firmen Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

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.

C. Werner erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Reisekostenerstattung von Novartis Oncology, zuletzt 2018. Aktienbesitz der Firmen Medtronic und Novo Nordisk.

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.

A.G. Ziegler erhielt Berater- und Vortragshonorare von Provention Bio und Sanofi.

U.A. Müller hat keine Interessenkonflikte. Public declaration of interests: <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Dol/Mueller.pdf>

G. Freckmann ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IfDT.

E. Schleicher hat keinen Interessenkonflikt.

H. Kleinwechter hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf diese Praxisempfehlung.

M. Nauck erhielt Vortragshonorare von Amgen, Novartis, Synlab, Tosoh Bioscience, Radiometer, Roche Diagnostics, Technopath. Advisory Board: Novartis.

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

Literatur

- [1] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36: 1075–1081
- [2] Chen X, Affinati AH, Lee Y et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1170–1176
- [3] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Im Internet: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/schwangerschaft-mutterschaft/>
- [5] Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Hrsg. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 057-008. 2018. Im Internet (Stand: 14.08.2019): 2. Auflage: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008L_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf
- [6] Kleinwechter H. Gestational diabetes mellitus – update 2022. *MMW Fortschr Med* 2022; 164 (Suppl 1): 29–34
- [7] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S19–S40
- [8] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006
- [9] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Im Internet: <https://diabetesatlas.org/data/en/>
- [10] Crowther CC, Samuel D, McCowan LME et al. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387: 587–598
- [11] 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* 2022; 17: 52–60
- [12] Freckmann G, Heinemann L, Pleus S et al. Messqualität bei der Glukosemessung im Rahmen der Diabetesdiagnose und -therapie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 413–417
- [13] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2023. doi:10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
- [14] 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
- [15] Heinemann L, Adamczewski H, Neumann Ch et al. Gemeinsames Positionspapier der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DGG 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
- [16] Krüger M, Heinemann L. Verfügbarkeit von Fertiglösungen für den oGTT: ein Update. *Diabetes Stoffw Herz* 2023; 23: 90–91

- [17] Heil W, Jachtmann A, Rick W. Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des oralen Glucose-Toleranz-Tests. *Lab Med* 1990; 14: 440–444
- [18] Landgraf R. HbA1c in der Diabetes-Diagnostik. *Der Goldstandard? Diabetes aktuell* 2021; 19: 22–29
- [19] Heinemann L, Freckmann G. Quality of HbA1c Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 687–695
- [20] Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al. Higher HbA1c Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res* 2018; 50: 728–734
- [21] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2019. doi:10.3238/arztebl.2019.rili_baek_QS_Labor20192312
- [22] 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
- [23] Merker L, Ebert T, Guthoff M et al. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17 (Suppl 2): S327–S331
- [24] Baker L, Maley JH, Arévalo A et al. Real-world characterization of blood glucose control and insulin use in the intensive care unit. *Sci Rep* 2020; 10: 10718
- [25] Pieri M, Paleari R, Dalfrá MG et al. Reference intervals for HbA1c partitioned for gender and age: a multicenter study. *Acta Diabetol* 2016; 53: 1053–1056
- [26] 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
- [27] Masuch A, Friedrich N, Roth J et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 20
- [28] Ma Q, Liu H, Xiang G et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep* 2016; 4: 737–740
- [29] 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
- [30] Qi J, Su Y, Song Q et al. Reconsidering the HbA1c Cutoff for Diabetes Diagnosis Based on a Large Chinese Cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 86–92
- [31] 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
- [32] The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–654
- [33] van't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; 33: 61–66
- [34] Peter A, Fritsche A, Stefan N et al. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 234–237
- [35] 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
- [36] 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
- [37] 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
- [38] Thaler M, Roos M, Petersmann A et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetol Stoffwechs* 2022; 17: 382–388
- [39] 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
- [40] 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
- [41] Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022; 65: 1770–1781
- [42] Hörber S, Achenbach P, Schleicher E et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 2020; 39: 107359
- [43] Lampasona V, Pittman DL, William AJ et al. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. *Clin Chem* 2019; 65: 1141–1152
- [44] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803–817
- [45] 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
- [46] 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
- [47] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495
- [48] Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R et al. Renal metabolism of C-peptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 494–498
- [49] Bonser AM, Garcia-Webb P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297–352
- [50] D'Elia JA, Mulla CH, Liu J et al. Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 1–7
- [51] de Leur K, Vollenbroek Ch, Dekker P et al. How low is really low? Comparison of two C-peptide assays to establish residual C-peptide production in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2022; 39: e14785
- [52] Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung Version 1. 2021. AWMF Register Nr. nvl-001. Im Internet: www.leitlinien.de/themen/diabetes
- [53] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44: 2589–2625
- [54] Besser RE, Bell KJ, Couper JJ et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. https://www.ispad.org/resource/resmgr/consensus_guidelines_2018/_guidelines2022/ch._2_pediatric_diabetes_-_2.pdf
- [55] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340–2348
- [56] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964–1974
- [57] Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479

- [58] 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
- [59] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 674–686
- [60] 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
- [61] 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
- [62] Badenhoop K. MODY und andere monogenetische Diabetesformen. *Diabetologie* 2017; 13: 453–463
- [63] Bojunga J, Schlereth F. Type 3c diabetes mellitus-prevalence, diagnosis, special aspects of treatment. *Diabetologie* 2018; 14: 269–277
- [64] 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
- [65] Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA et al. Accuracy of 1-hour plasma glucose during the oral glucose tolerance test in diagnosis of type 2 diabetes in adults: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2021; 44: 1062–1069
- [66] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [67] Achenbach P, Hippich M, Zapardiel-Gonzalo J et al. A classification and regression tree analysis identifies subgroups of childhood type 1 diabetes. *EBioMedicine* 2022; 82: 104118
- [68] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 237–250