

Diabetologie 2025 · 21:45–56
<https://doi.org/10.1007/s11428-024-01269-8>
 Angenommen: 28. November 2024
 Online publiziert: 9. Januar 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025



Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2024

Toralf Schwarz¹ · Christoph Niederau² · Stefan Pleus³ · Andrea Tytko⁴ ·
 Rüdiger Landgraf⁵ · Christoph Werner⁶ · Dirk Müller-Wieland⁷ · Ulrich A. Müller⁸ ·
 Guido Freckmann³ · Erwin Schleicher^{9,10} · Matthias Nauck^{11,12} · Astrid Petersmann^{11,13} ·
 Anette-Gabriele Ziegler¹⁴ · Lutz Heinemann¹⁵

¹ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Zwenkau, Deutschland; ² MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GmbH, Dortmund, Deutschland; ³ Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴ Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland; ⁵ Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), Düsseldorf/München, Deutschland; ⁶ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁷ Medizinische Klinik I, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ⁸ MED:ON MVZ, Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Jena, Deutschland; ⁹ Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁰ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, München-Neuherberg, Deutschland; ¹¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹² Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V., Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹³ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; ¹⁴ Institut für Diabetes Forschung, Helmholtz Zentrum München, München-Neuherberg, Deutschland; ¹⁵ Science Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf, Deutschland

Dieser Beitrag wurde erstpubliziert in Diabetologie und Stoffwechsel (2024) 19: S125–137, <https://doi.org/10.1055/a-2312-0252>. Nachdruck mit freundl. Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG. Die Urheberrechte liegen bei den Autoren. Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Pleus S, Tytko A, Landgraf R et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2023. Diabetologie und Stoffwechsel (2023) 18: S100–S113. <https://doi.org/10.1055/a-2075-9943>

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur 2. Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Kurzfassung

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

Die Diabetesklassifikation und differenzialdiagnostische Kriterien finden Sie in **Tab. 1**.

Diagnostik

Das Vorgehen bei der Diabetesdiagnose finden Sie in **Abb. 1**.

Präanalytik der Glukosemessung

Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass die Glykolyse in dem entnommenen Blut vollständig gehemmt wird. Dazu sind Entnahmeröhrchen geeigneter Glykolyse- und Gerinnungsinhibition (**Tab. 2**) zu verwenden, wenn die Blutprobe nicht innerhalb von 15 min verarbeitet wird. Serum ist ungeeignet [4].

oGTT

Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests mit 75 g (75 g-oGTT) nach WHO-Richtlinien finden Sie in **Tab. 3**.

Glukosegrenzwerte für Gestationsdiabetes

Die Grenzwerte der Glukosemessergebnisse zur Diagnose eines Gestationsdiabetes mit einem 75 g-oGTT finden Sie in **Tab. 4**.

Ein Diabetes liegt vor, wenn einer der Glukosewerte überschritten wird. Zu den Aspekten, die bei der Präanalytik der Glukosebestimmung sowie bei der Güte der

Infobox 1

DDG-Praxisempfehlungen Download

– Auf der Webseite der Deutschen Diabetes Gesellschaft (<https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen>) befinden sich alle PDF zum kostenlosen Download.

Glukosemessung zu beachten sind, und zur weiterführenden Information wird auf die S3-Leitlinie zum Gestationsdiabetes [8] und auf einen aktuellen Review [9] sowie die aktuellste Version der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) verwiesen [4].

HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose

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 wird nicht generell empfohlen, da HbA_{1c}-Werte von verschiedenen Faktoren, einschließlich dem diabetesunabhängigen Altersanstieg, beeinflusst werden. HbA_{1c} ist relativ stabil und daher präanalytisch leichter zu handhaben als z. B. Glukose. Bei Menschen mit einem pathologischen Hb – z. B. wegen einer Anämie – kann es zu falschen Diagnosestellungen im Hinblick auf den Diabetes mellitus kommen [10]. So kann z. B. 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 [11].

Qualitätssicherung

Zur Messung der venösen Plasmaglukosekonzentration und des HbA_{1c}-Wertes im Rahmen der Diabetesdiagnostik dürfen nur qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen [12, 13]. Es dürfen nur Messsysteme verwendet werden, die vom Hersteller für die Diagnose zugelassen sind. Dazu zählen nicht Systeme für die Selbstmessung der Plasmaglukose.

Die interne Qualitätskontrolle für die Glukose- und HbA_{1c}-Messung muss nach der Richtlinie der Bundesärztekammer

Infobox 2

Inhaltliche Neuerungen gegenüber der Vorjahresfassung

Neuerung 1: Die Kurzfassung enthält alle für die schnelle Übersicht wichtigen Informationen. Der detaillierte Teil enthält weiterführende Erläuterungen und geht auf spezielle Aspekte ein.

zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) arbeitstäglich mit geeignetem Kontrollmaterial durchgeführt werden [4]. 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 systems“ der patientennahen Sofortdiagnostik (Reagenzien, die für Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht sind) Standard sein (in der Rili-BÄK empfohlen).

Detaillierter Teil

Diagnosekriterien

Die im Folgenden angegebenen Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus entsprechen weitgehend den Empfehlungen der internationalen Diabetesfachgesellschaft (International Diabetes Foundation [IDF]), der American Diabetes Association (ADA), der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO, [14–17]).

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 8–12 h)

oder:

– oGTT-2 h-Wert im venösen Plasma $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)

Messgröße HbA_{1c}-Wert

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

Zur sicheren Diagnosestellung sind 2 voneinander unabhängige Messwerte erforderlich.

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. Bei Menschen mit IFG entwickelt sich ein Diabetes mellitus häufiger als bei unauffälligen Befunden.

Gestörte Glukosetoleranz/Prädiabetes

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 Nüchternplasmaglukosekonzentration von $< 7,0$ mmol/l (< 126 mg/dl) im venösen Plasma.

Bei vielen Menschen mit einer Glukoseverwertungsstörung bestehen eine IFG und eine IGT. In Empfehlungen von internationalen Diabetesfachgesellschaften wird ein HbA_{1c}-Wert von 39–48 mmol/mol Hb (5,7–6,4%) als *Prädiabetes* bezeichnet [15], allerdings ist dieser Bereich nicht zwangsläufig mit einer Manifestation einer Diabeteserkrankung assoziiert.

Bei Menschen mit IGT entwickelt sich ein Diabetes mellitus häufiger als bei unauffälligen Befunden.

Gestationsdiabetes

Entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) soll allen schwangeren Frauen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ein Screening mit 50 g Glukoselösung (Screeningtest) auf den sog. 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 Plasmaglukosekonzentration

Tab. 1 Diabetesklassifikation und differenzialdiagnostische Kriterien. (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 ^a ; checkpointinhibitorinduzierter Diabetes mit und ohne Autoantikörper [2, 3]	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	Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse (z. B. Mukoviszidose und Pankreatitis, Tab. 11) Medikamentös oder chemisch induzierter Diabetes (z. B. Diazoxid, Glukokortikoide, Interferon, Phenytoin) Neonataler Diabetes Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können	Erstmals während der Schwangerschaft (2. oder 3. 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	5–10 % aller Diabetestypen	90–95 % aller Diabetestypen	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 -Zell-Funktion, 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	Nein	Nein	Nie
Gewicht	Normal	Häufig Übergewicht	Normal	–	Häufig Übergewicht
Autoantikörper	IA2, Anti-GAD, Zn8	Keine	Keine	Keine	Keine
Plasmainsulin/Serum-C-Peptid HOMA-B ^b	Vermindert bis fehlend	Zu Beginn oft erhöht, dann vermindert	Meist vermindert	Meist vermindert bis fehlend	Erhöht
Insulinresistenz HOMA-IR ^b	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

MODY „maturity-onset diabetes of the young“
^a Der LADA („latent autoimmune diabetes in adults“) ist mit einem langsameren Verlust der β -Zell-Funktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen oraler Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA wird die Bestimmung von Inselautoantikörpern empfohlen
^b HOMA-B bzw. Homa-IR „homeostasis model assessment“ (s. unten) zur Quantifizierung der β -Zell-Funktion und der Insulinresistenz

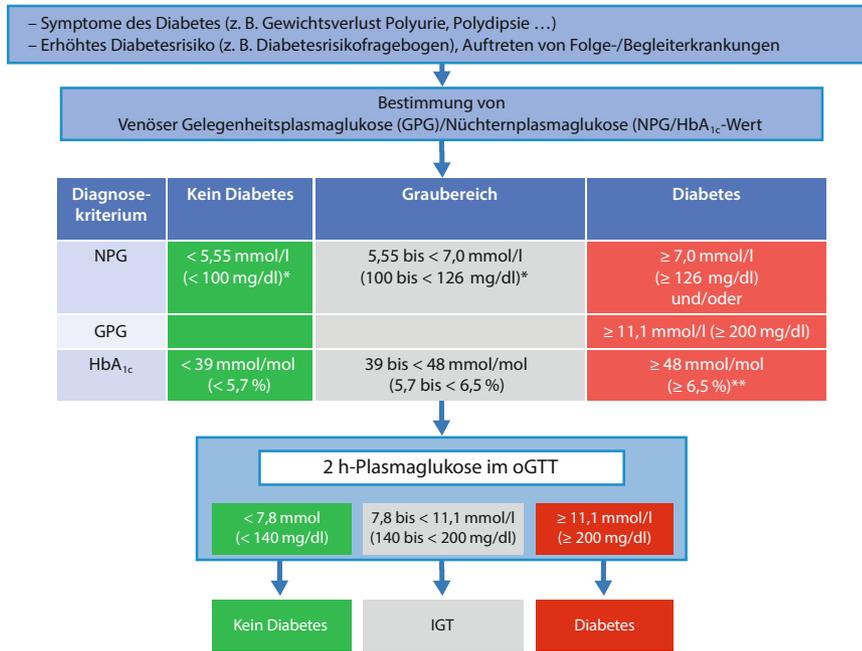


Abb. 1 ▲ Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die simultane Messung von Glukose und HbA_{1c} hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine weitere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen 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 1–2 Wochen, oGTT oraler Glukosetoleranztest; IFG „impaired fasting glucose“; IGT „impaired glucose tolerance“, Sternchen normale Nüchternplasmaglukosekonzentration (< 5,55 mmol/l; < 100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus, 2 Sternchen Einflussfaktoren beachten, insbesondere Alter

sollte 60 min nach Gabe der Glukoselösung in einer venösen Blutprobe mit einer qualitätskontrollierten Methode bestimmt werden [18].

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. Bei Schwangeren mit einem Ergebnis des 1h-Wertes von 7,5–11,1 mmol/l (135–200 mg/dl) soll zeitnah ein 75 g-oGTT standardisiert durchgeführt werden. Bei einem Ergebnis > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) wird die Diagnose *Gestationsdiabetes* direkt gestellt. Der Screeningtest 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 [19]. Zur Diagnose reicht die Überschreitung eines Glukosegrenzwertes im oGTT aus [8, 9, 18].

Bei Schwangeren, bei denen im 75 g-oGTT nur ein Messwert erhöht ist und die

ser in der Nähe des Entscheidungswerts liegt – bzw. unter Berücksichtigung der minimalen Differenz (s. unten) kein definitiver Ausschluss oder eine Bestätigung der Diagnose möglich ist – soll nach 1 Woche der oGTT wiederholt werden.

Diagnostisches Vorgehen bei der Diabetesdiagnose

In der aktualisierten Rili-BÄK vom Mai 2023 [4] gibt es im Hinblick auf die Glukosebestimmungen 2 Änderungen, die nach einer Übergangszeit von 3 Jahren im Juni 2026 verbindlich werden:

1. Vorgaben zur Präanalytik (Tab. 2)
2. Analytik: Die Vorgaben für die 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 Gluko-

semessung ist eine adäquate präanalytische Handhabung der Blutproben. Es muss durch die Verwendung geeigneter Blutentnahmeröhrchen Vorsorge getroffen werden, dass die Glykolyse in dem entnommenen Blut sofort vollständig gehemmt wird. Dafür ist der Zusatz von Zitrat plus Fluorid notwendig; Fluorid allein ist nicht ausreichend. Die zurzeit am Markt befindlichen Blutentnahmeröhrchen mit Glykolysehemmern weisen bei der Handhabung verschiedene Merkmale auf, die in Tab. 2 dargestellt sind. Diese Glykolysehemmer funktionieren zuverlässig, und es konnte gezeigt werden, dass die Glukosewerte mit exakt bestimmten Ausgangswerten übereinstimmen [20].

Alternativ wird bei Verwendung von Blutentnahmeröhrchen ohne sofortige und vollständige Glykolysehemmung empfohlen, 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 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 [4].

HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose Bei pathologisch erhöhten Werten liegt i. d. R. ein Diabetes mellitus vor; ein Ausschluss eines Diabetes bei HbA_{1c}-Werten im Referenzbereich ist aber nicht möglich; zu viele Faktoren können zu falsch-niedrigen oder -hohen Werten führen. Daher wird die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Wertes für die Diabetesdiagnose – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer internationalen Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen.

Da HbA_{1c} ein Hämoglobin ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [21]. Um mögliche Einflüsse auf den HbA_{1c}-Wert zu erkennen, sollte ein aktueller Hb-Wert im Rahmen eines Blutbildes vorliegen, v. a. wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diagnose eines Diabetes

Tab. 2 Kommerziell erhältliche Blutentnahmeröhrchen, bei denen durch Zusatz von Fluorid und Zitrat eine vollständige Glykolysehemmung erreicht wird (s. 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

Tab. 3 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Durchführung des oralen Glukosetoleranztests mit 75 g (75 g-oGTT) nach WHO-Richtlinien

Testdurchführung am Morgen
 - Nach 8–12 h 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 hydrolysierter Stärke gelöst in 250–300 ml Wasser) innerhalb von 5 min
 - Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g)
 - Venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min
 - Sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode

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 oGTT sollten ausschließlich kommerziell hergestellte Fertigarzneimittel mit einem Gesamtvolumen von maximal 300 ml verwendet werden. Die Selbstherstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [5, 6]. 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 [7]

Tab. 4 Grenzwerte der Glukosemessergebnisse zur Diagnose eines Gestationsdiabetes mit einem 75 g-oGTT

Ein erhöhter Wert 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)

mellitus genutzt werden soll. Weiterhin gilt es neben dem diabetesunabhängigen Altersanstieg (s. unten) eine Reihe methodischer Probleme zu beachten (■ Tab. 5, 6 und 7; [22, 23]). Liegt dem Verdacht auf eine Diabetesdiagnose eine HbA_{1c}-Messung zugrunde, dann ist eine Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. oben).

Um die Präzision und Richtigkeit der HbA_{1c}-Messung zu verbessern, wurden die

zulässigen Bestehensgrenzen für die interne und die externe Qualitätssicherung (Ringversuche) angepasst: Die zulässige Abweichung für die interne Qualitätskontrolle beträgt $\pm 3\%$ und für die externe Qualitätskontrolle $\pm 8\%$ [4].

Altersabhängigkeit des HbA_{1c} Der HbA_{1c}-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an. Dieser Anstieg kann absolut 4–8 mmol/mol Hb (0,4–0,7%)

betragen. ■ Tab. 6 zeigt HbA_{1c}-Referenzwerte bei nichtdiabetischen Erwachsenen mit einem jüngeren, mittleren und höheren Alter aus 2 deutschen Populationen. Als Referenzbereich sind die 2,5. und 97,5. Perzentile angegeben.

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

Die beiden für die Diabetesdiagnose zugelassenen Labormessgrößen Glukose und HbA_{1c}-Wert haben beide Vor- und Nachteile. Dabei ergänzen sie sich (■ Tab. 7). Für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind sowohl Nüchternplasmaglukose, der 2 h-Stundenwert des oGTT und der HbA_{1c}-Wert zugelassen (s. oben). 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 [27]. Andererseits schließt ein HbA_{1c} < 48 mmol/mol Hb einen manifesten Diabetes nicht aus. Bei mehr als 1/3 der Menschen mit einem diabetischen 2 h-Plasmaglukosewert ($\geq 11,10$ mmol/l bzw. 200 mg/dl) lag der HbA_{1c}-Wert unterhalb des Schwellenwertes von 48 mmol/mol Hb (6,5%, [28, 29]). Bei einem HbA_{1c}-Wert über 48 mmol/mol Hb liegt in der Regel ein Diabetes mellitus vor.

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 dieser Entscheidungsgrenze entfernt liegt, 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

Tab. 5 Es gibt eine Reihe von Faktoren, die den HbA_{1c}-Wert beeinflussen oder zu Störungen bei der HbA_{1c}-Messung führen, wobei viele davon eher selten auftreten, und sie gelten transversal und nicht longitudinal

Einflussfaktoren, die den HbA _{1c} -Wert
<i>Senken (v. a. Faktoren, die den Erythrozytenturnover erhöhen)</i>
Hämolytische Anämie, verursacht z. B. durch immunologische Vorgänge oder bestimmte Medikamente (z. B. Zephalosporine)
Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozytenturnover erhöhen (Thalassämien, abnorme Hämoglobine)
<i>Erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozytenturnover vermindern)</i>
Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B ₁₂ , Folsäure)
Splenektomie
Alter ([24]; Tab. 6)
Ethnizität, der HbA _{1c} -Wert ist ca. 4 mmol/mol Hb (~0,4%) höher bei Afroamerikanern als bei Kauasiern
<i>Störfaktoren, die die HbA_{1c}-Messung verfälschen können</i>
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
<i>Nicht geeignet zur Diabetesdiagnose ist der HbA_{1c}-Wert bei</i>
Neugeborenen (HbF ~90 %)
Schwangeren
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. 6 Referenzbereiche für HbA_{1c}-Werte, die bei 2 großen Erwachsenenpopulationen in Deutschland ermittelt wurden

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

Tab. 7 Vergleich ausgewählter, für die Diabetesdiagnose relevanter Einflussfaktoren auf den Nüchternplasmaglukose- bzw. den HbA_{1c}-Wert

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

+ Einfluss, – kein oder kaum Einfluss

als Absolutwert an den Entscheidungsgrenzen angegeben. Die sog. 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), um zu entscheiden, ob ein Wert sicher oberhalb eines Entscheidungswertes liegt (MD = 1,65 × SD; **Abb. 2**; [29]). Der Faktor 2, mit dem die SD multipliziert wird, hängt vom Konfidenzniveau ab.

Während der Faktor 2 einem Konfidenzniveau von 95 % entspricht [29], liegt dieses bei einem Faktor von 1,65 [4] 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 > 0,6 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 Situationen erforderlich, um die Notwendigkeit des Beginns einer Insulintherapie festzustellen. Darüber hinaus ist es wichtig, dass klinisch die Symptomatik einer Ketoazidose, insbesondere bei SGLT-2-Inhibitoren-Therapie, auch normoglykämisch auftreten kann.

Die Messung von Ketonkörpern 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. Ein Konzentrationsanstieg von β-Hydroxybutyrat im Blut tritt ohne Zeitverzögerung auf, anders als ein Konzentrationsanstieg von Aceton im Urin [30]. Bei klinischer Symptomatik einer Ketoazidose kann die Messung im Blut bzw. Plasma Vorteile gegenüber der Urindiagnostik bieten. Dabei sind Wer-

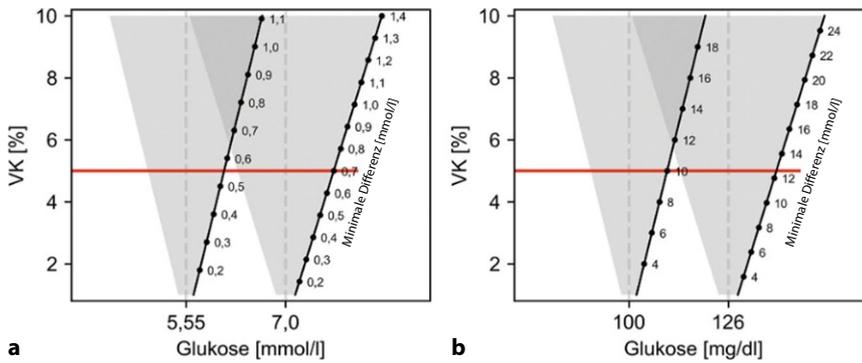


Abb. 2 ▲ Minimale Differenz, angegeben in der Einheit der Glukosebestimmung (mmol/l bzw. mg/dl) für die betrachteten diagnostischen klinischen Entscheidungswerte in Abhängigkeit vom Variationskoeffizienten. Liegen die Messwerte unterhalb des Überschneidungsbereichs der eingezeichneten Trichter, können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

te von > 3 mmol/l β -Hydroxybutyrat im Plasma oder Vollblut (POCT) als sicher pathologisch anzusehen [31].

Bestimmung von Inselautoantikörpern

Die Messung von spezifischen Inselautoantikörpern (AAK) ist für die Differenzialdiagnose der verschiedenen Diabetestypen hilfreich, sie erfolgt in der Praxis nur in begründeten Einzelfällen (Tab. 8 und 9; [32]). So kann das Vorliegen von Insel-AAK als frühes Stadium in der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 gewertet werden, ohne dass bereits Symptome bzw. metabolische Veränderungen vorliegen. Da sich die Insel-AAK 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 -Zell-Destruktion ist die Antikörperdiagnostik zielführend. Bei der Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei Patienten mit polyglandulären Autoimmunsyndromen ist die Insel-AAK-Bestimmung ebenfalls nützlich.

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 unmög-

lich [32, 33]. Die biologische Variabilität beruht auf verschiedenen Faktoren:

- Die Insel-AAK werden von den jeweiligen Menschen individuell produziert und unterscheiden sich damit in ihrer Aminosäuresequenz und somit in der Bindungsregion des Autoantigens.
- Die Insel-AAK sind polyklonal, das heißt sie unterscheiden sich auch molekular innerhalb einer einzelnen Person (auch in einem Individuum weisen Autoantikörper eine unterschiedliche Spezifität für das Antigen auf).
- Die von Insel-AAK erkannten Epitope sind meist Konformationsepitope. 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 Immunglobulinisotypen, Subtypen (IgG_1 - IgG_4) und der Zielepitope verändern können.

Bei der Bestimmung der verschiedenen Inselautoantikörper 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 bestimmt werden, muss über eine externe

Qualitätssicherung und mögliche Verwendung von Referenzmethoden unter der Verwendung von Insel-AAK-Standards erfolgen [27]. In der Praxis sollten nur unabhängig evaluierte Insel-AAK-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden.

Messung der β -Zell-Funktion

Die Messung der Funktionalität der β -Zellen in den Langerhans-Inseln im Pankreas ist nicht nur für die Typisierung eines Diabetes [34], bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [35] und Prädiabetes zunehmend wichtig, sondern auch für die Entscheidung, ob bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie indiziert ist [35]. Mithilfe des HOMA-Modells („homeostasis model assessment“) ist es möglich, eine qualitative Aussage zum Grad einer Insulinresistenz oder einer verminderten β -Zell-Sekretion zu treffen [36, 37].

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 [38, 39]. 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 [33], ist die C-Peptidmessung als Surrogatparameter der β -Zell-Funktion der Insulinmessung im Prinzip überlegen [40]. Allerdings gibt es ein Problem, da die verschiedenen Assays zur C-Peptid-Messung recht unterschiedliche Ergebnisse liefern, es fehlt eine Standardisierung der Messung.

Die Beurteilung der im Plasma bzw. Serum gemessenen C-Peptid-Konzentration ist mit abnehmender Filterfunktion der Nieren (eGFR) nur eingeschränkt möglich [41]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte auf eine Durchführung dieser Diagnostik verzichtet werden.

Tab. 8 In der Routinediagnostik verwendete Inselautoantikörper bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 1. (Nach [32])

Antigen	Inselautoantikörper	Prävalenz bei Erstdiagnose ^b
Glutamatdecarboxylase	GADA ^c	60–85 %
Insulinomaassoziiertes Antigen-2	IA-2A	50–85 %
Zinktransporter 8 (ZnT8)	ZnT8A	50–80 %
Insulin	IAA ^d	Erwachsene: < 30 % Kinder < 5 Jahren: > 90 %
Verschiedene Inselzellantigene	ICA ^d	Variabel

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

Tab. 9 Indikation für die Bestimmung von Inselautoantikörpern. (Nach [32])

Frühdiagnostik eines Typ-1-Diabetes bei Personen mit Typ-1-Diabetes in der Familie, im Rahmen von Screeningprogrammen 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 Immuncheckpointinhibitoren (ICPI). Die Inselautoantikörper können positiv oder negativ sein
Differenzialdiagnose eines Diabetes bei polyendokrinen Erkrankungen
Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY
Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Tab. 10 Stadien des Typ-1-Diabetes

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Merkmale	Inselautoimmunität Normoglykämie Präsymptomatisch	Inselautoimmunität Dysglykämie Präsymptomatisch	Inselautoimmunität Hyperglykämie (■ Abb. 1) ^a 3a: Präsymptomatisch 3b: Symptomatisch [44]
Diagnosekriterien	≥ 2 Inselautoantikörper positiv	Inselautoantikörper positiv	Inselautoantikörper können nicht (mehr) vorhanden sein

^a Andere internationale Fachgesellschaften klassifizieren nur symptomatische Menschen mit Typ-1-Diabetes in Stadium 3 [15]

Differenzialdiagnostik

Die differenzialdiagnostischen Kriterien für die häufigsten Diabetestypen sind in ■ Tab. 1 aufgelistet. Der Diagnosealgorithmus, wie z.B. der von der ADA und der EASD entwickelte [42], 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. Bei unklarem Diabetestyp sollte jedoch eine Differenzialdiagnostik eingeleitet werden, wobei sowohl C-Peptid-Konzentrationen als auch Autoantikörpertiter je nach Labor variieren können.

Typ-1-Diabetes – Stadien und Frühdiagnostik

In einer neuen Einteilung werden 3 Stadien des Typ-1-Diabetes definiert (■ Tab. 10). Ein oder mehrere Inselautoantikörper sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines klinisch-manifesten Diabetes [43] 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 Screeningtests zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Insulin, GAD, IA-2 oder Zinktransporter-8 wird derzeit im Rahmen von Screeningprogrammen (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-Zell-Restfunktion durch frühzeitige Therapie und einer besseren Langzeitglukosekontrolle beitragen [45].

Andere spezifische Diabetestypen – LADA („late onset autoimmune diabetes in the adult“)

Der LADA ist ein sich meist langsam entwickelnder Diabetes, der v. a. bei erwachsenen Menschen (> 35 Jahre) auftritt und genotypisch und phänotypisch extrem heterogen ist. Hinweise auf einen LADA ergeben sich aus einer positiven Familienanamnese für autoimmunologische Erkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Zöliakie, Vitiligo mit und ohne Typ-1-Diabetes) und Normal- bis Übergewicht. Lebensstiländerungen mit Reduktion eines Übergewichtes, Steigerung der körperlichen Aktivität und orale Antidiabetika können therapeutisch effektiv sein und entsprechen damit phänotypisch einem Typ-2-Diabetes. Es kommt jedoch auffallend schnell (innerhalb von Monaten oder 1–2 Jahren) zu einer Verschlechterung der Glukosekontrolle bei relativ niedrigen C-Peptidwerten. Spätestens dann sollten die Diagnose Typ-2-

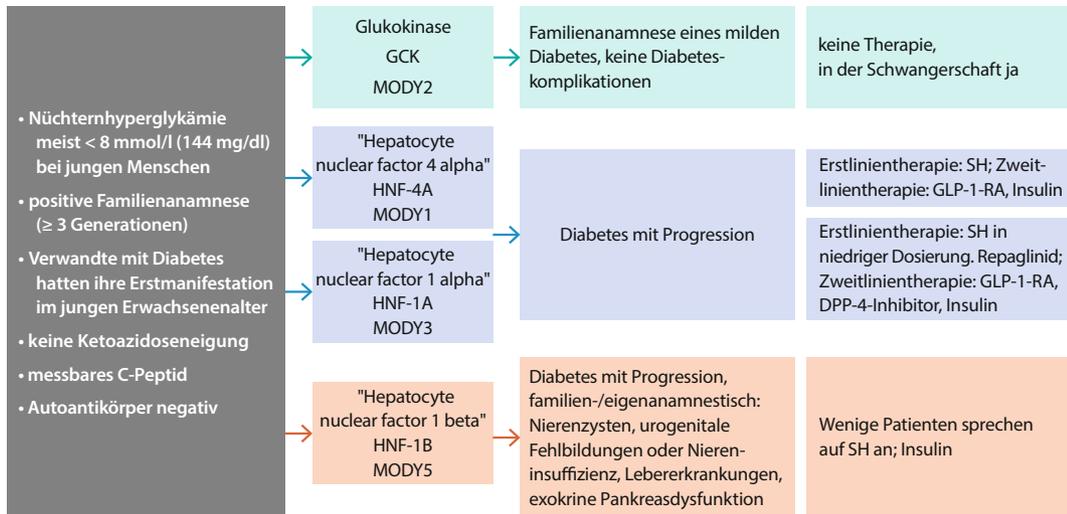


Abb. 3 ◀ Die häufigsten MODY-Formen: Klinik, Gene, Proteine, Therapie, Vererbung, *DPP-4* Dipeptidylpeptidase-4, *GLP-1-RA* Rezeptoragonist des „glucagon-like peptide-1“, *MODY* „maturity-onset diabetes of the young“, *SH* Sulfonylharnstoffe. (Daten und „MODY probability calculator“ nach [49])

Diabetes überdacht und Inselautoantikörper gemessen werden, um frühzeitig eine Insulintherapie einzuleiten [46, 47]. Wegen der häufig eingeschränkten Spezifität der Autoantikörperbestimmungen gibt es bei den LADA-Patienten sowohl *echte* Patienten mit Typ-1-Diabetes als auch Patienten mit Typ-2-Diabetes mit falsch-positivem Antikörpertest. Ein aktueller systematischer Review zeigte eine hohe Inzidenz von Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, wobei die weltweiten Inzidenzen bei Asiaten am niedrigsten und in den nordischen Ländern am höchsten sind. Sie sind bei Männern höher als bei Frauen [48].

Andere spezifische Diabetestypen – 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. Der Diagnosealgorithmus der wichtigsten MODY-Formen ist in **Abb. 3** dargestellt.

Andere spezifische Diabetestypen – pankreopriver Diabetes mellitus

Ein Diabetes, der sich aufgrund von Erkrankungen des Pankreas entwickelt, wird unter dem Begriff pankreopriver Diabetes mellitus subsummiert. Die diagnostischen Kriterien sind in **Tab. 11** aufgelistet. Die amerikanische Diabetesgesellschaft emp-

fehlt, nach akuter Pankreatitis auf Diabetes zu screenen.

Screening

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

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

Das Vorgehen bei erhöhten Scores, manifeste kardiovaskulärer Erkrankung oder Vorliegen von Übergewicht mit weiteren Risikofaktoren, z. B. Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeride oder LDL-Cholesterin [LDL: „low-density lipoprotein“] oder erniedrigtes HDL-Cholesterin [HDL: „high-density lipoprotein“]), oder bei einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes bei Verwandten ersten Grades, Gestationsdiabetes, polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) oder nichtalkoholischer Fettleber wird in **Abb. 1** gezeigt.

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 [51]. Allerdings ist der in **Abb. 1** gezeigte Diagnosealgorithmus 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. Da dies prognostisch und therapeutisch relevant ist, wird ein HbA_{1c}-Screening bei stationären Aufnahmen empfohlen.

Ausblick

Subtypisierung Typ-1-/Typ-2-Diabetes

Menschen mit Typ-2-Diabetes können verschiedenen Subgruppen zugeordnet werden, die sich im Krankheitsverlauf und in der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen unterscheiden [52–54]. Allerdings kann sich die Zugehörigkeit zu einer Untergruppe mit der Zeit ändern. Gegenwärtig hat die Unterteilung noch keinen Einfluss auf die individuelle Therapie. Weitere Studien, auch zur Entwicklung einfacher Möglichkeiten der Zuordnung, sind erforderlich [55].

oGTT – 1 h-Messwert

Die hohe Variabilität im oGTT ist seit Langem bekannt [7, 56], sodass die Frage nach dem Zusammenhang des Nüchtern- bzw. 1 h- bzw. 2 h-Werts mit dem Risiko von Folgeerkrankungen gestellt wird. Die IDF empfahl in einer kürzlich publizierten Stellungnahme eine Neudefinition

Tab. 11 Diabetesdiagnose aufgrund einer Erkrankung des Pankreas. (Nach [50])	
Kriterien	Ausprägung
Hauptkriterien (alle müssen vorhanden sein)	Exokrine Pankreasinsuffizienz (nachgewiesen mittels Stuhltests auf Elastase-1 oder eines direkten Funktionstests)
	Pathologische Bildgebung des Pankreas (Sonografie, Endosonografie, MRT, CT)
	Fehlen von Autoantikörpern als Hinweis für einen Typ-1-Diabetes
Nebenkriterien	Gestörte β -Zell-Funktion (z. B. HOMA-B, C-Peptid-Glukose-Quotient) [46]
	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)
CT Computertomografie, GLP-1 „glucagon-like peptide-1“, HOMA-B „homeostasis model assessment“ der β -Zell-Funktion, HOMA-IR „homeostasis model assessment“ für Insulinresistenz, MRT Magnetresonanztomografie	

der Diagnosekriterien für Diabetes durch Bestimmung des 1 h-Wertes [57].

Dabei wird ein Cut-off von 8,6 mmol/l für intermediäre Hyperglykämie und von 11,6 mmol/l für Diabetes mellitus empfohlen. Die eindeutigen Empfehlungen beruhen auf der Assoziation des 1 h-Werts von 8,6 mmol/l mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Endorganschäden sowie der Prädiktion einer Progression von makrovaskulären Komplikationen und einer höheren Gesamtmortalität. Allerdings fehlen aktuell noch prospektive Studien zur Assoziation zu harten klinischen Endpunkten [58].

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) für (Prä-)Diabetesdiagnose

In der Literatur wird die Option einer Diagnose bei Patienten mit einem besonders hohen Diabetesrisiko durch Nutzung von CGM-Daten diskutiert. Abgesehen davon, dass die Kosten für eine konventionelle Diagnostik erheblich niedriger liegen, konnte bisher die Eignung von CGM zu diagnostischen Zwecken nicht nachgewiesen werden [59].

C-Peptid-Glukose-Ratio

Mit der C-Peptid-Glukose-Ratio wurde ein neuer Parameter eingeführt, um Insulinmangel von Insulinresistenz abzugrenzen [35, 60]. Dabei spricht ein Quotient $< 2,0$ für Insulinmangel, ein Quotient $> 5,0$ für Insulinresistenz (Grenzwerte unter Verwendung eines C-Peptid-Assays der Fa. Siemens). Allerdings gibt es Einschränkungen der Anwendbarkeit unter Therapie, bei Nüchternglukosewerten über 14 mmol/l

bzw. 250 mg/dl sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 50 ml/min und $1,73$ m²). Auch hier sind weiterführende Studien erforderlich, bevor der Einsatz in der Routinediagnostik allgemein empfohlen werden kann.

Korrespondenzadresse



© B. Borschel, Leipzig

Toralf Schwarz

Diabetologische Schwerpunktpraxis
Weinhold Arkade 4, 04442 Zwenkau,
Deutschland
tschwarz@praxisschwarz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Schwarz, C. Niederau, E. Schleicher und A.-G. Ziegler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. 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 Projekts 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

Infobox 3

Informationen/Links

Adressen im Internet

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

Deutschland, Novo Nordisk Pharma. Andere Aktivitäten: Kurator der Deutschen Diabetes-Stiftung, Steuerungsgruppe für die Entwicklung und Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinien Diabetes. C. Werner erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Reisekostenerstattung von Novartis Oncology, zuletzt 2018. Aktienbesitzer 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. 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. Er erhielt in den letzten 3 Jahren Vortrags-/Beratungshonorare oder Forschungsunterstützung von Abbott, Ascensia, Berlin Chemie, BOYDSense, Dexcom, GlucoSet, i-SENS, Lilly, Menarini, Novo Nordisk, Perfood, Pharmasens, Roche, Sinocare, Terumo, Ypsomed. 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. 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.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF AdWMF) (2023) Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0.2023
2. Liao D, Liu C, Chen S et al (2023) Recent advances in immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *Int Immunopharmacol* 122:110414. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110414>
3. Chen X, Affinati AH, Lee Y et al (2022) Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 35:23889(9):1170–1176. <https://doi.org/10.2337/dc21-2213>
4. Bundesärztekammer (BÄK) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen; Stand: 16.06.2024. https://doi.org/10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
5. Heinemann L, Adamczewski H, Neumann C et al (2020) 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 Stoffwech* 15:470–471

6. Krüger M, Heinemann L (2023) Verfügbarkeit von Fertiglösungen für den oGTT: ein Update. *Diabetes Stoffw Herz* 23:90–91
7. Heil W, Jachtmann A, Rick W (1990) Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des oralen Glucose-Toleranz-Tests. *Lab Lab Med* 14:440–444
8. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: AWMF-Registernummer:057–008. 2018
9. Kleinwechter H (2022) Gestationsdiabetes mellitus – Update 2022. *MMW Fortschr Med* 3535929(0):29–34. <https://doi.org/10.1007/s15006-022-0769-3>
10. Landgraf R (2021) HbA_{1c} in der Diabetesdiagnostik. *Diabetes Aktuell* 19:22–29. <https://doi.org/10.1055/a-1306-8016>
11. Israel A, Raz I, Vinker S et al (2024) Type 2 Diabetes in Patients with G6PD Deficiency. *N Engl J Med* 391:568–569. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2406156>
12. Pleus S, Heinemann L, Freckmann G et al (2021) Glukosemessung in der Diabetesdiagnostik und -therapie: Laboratoriumsmedizinische Untersuchung inkl. patientennahe Sofortdiagnostik, Blutglukoseselbstmessung und kontinuierliches Glukosemonitoring. *Diabetol Stoffwechs* 17:52–60
13. Freckmann G, Heinemann L, Pleus S et al (2022) Messqualität bei der Glukosemessung im Rahmen der Diabetesdiagnose und -therapie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 147:407–413
14. Magliano D, Boyko EJ (2021) IDF diabetes atlas, 10. Aufl. International Diabetes Federation, Brüssel
15. Committee ADAPP (2023) 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 47:S20–S42
16. Grant PJ, Cosentino F (2019) 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*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz687>
17. WHO (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, Geneva; Switzerland
18. 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.
19. Metzger BE, Lowe LP, Group HSCR. et al (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:1991–2002
20. Fischer MM, Hannemann A, Winter T et al (2021) Relative Efficacy of Different Strategies for Inhibition of *in Vitro* Glycolysis. *Clin Chem*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab071>
21. Heinemann L, Freckmann G (2015) Quality of HbA_{1c} Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2569165(5):687–695. <https://doi.org/10.1177/1932296815572254>
22. Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G et al (2018) Higher HbA_{1c} Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res* 50:728–734
23. Gough A, Sitch A, Ferris E et al (2023) Within-subject variation of HbA_{1c}: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 18:e289085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289085>
24. Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al (2008) Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 31:1991–1996
25. Roth J, Muller N, Lehmann T et al (2016) HbA_{1c} and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 124:637–642. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105440>
26. Masuch A, Friedrich N, Roth J et al (2019) Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA_{1c} reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 19:20
27. Lampasona V, Pittman DL, Williams AJ et al (2019) Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. *Clin Chem* 65:1141–1152. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.304196>
28. Peter A, Fritsche A, Stefan N et al (2011) Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:234–237. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270440>
29. Keutmann S, Zylla S, Dahl M et al (2020) Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus: Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. *Diabetes Ther* 11:293–303. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00740-w>
30. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A et al (2007) Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 33:135–139
31. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al (2022) ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 23:835–856. <https://doi.org/10.1111/pedi.13406>
32. Thaler M, Roos M, Petersmann A et al (2022) Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetol Stoffwechs* 17:382–388. <https://doi.org/10.1055/a-1744-2856>
33. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E et al (2020) Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 39:107359. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.015>
34. Jones AG, Hattersley AT (2013) The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 30:803–817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
35. Fritsche A, Heni M, Peter A et al (2022) Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 130:200–204. <https://doi.org/10.1055/a-1242-9809>
36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419
37. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
38. Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R et al (1987) Renal metabolism of C-peptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 65:494–498. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-3-494>
39. Bonser AM, Garcia-Webb P (1984) C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit Rev Clin Lab Sci* 19:297–352. <https://doi.org/10.3109/10408368409165766>
40. Alemán-Contreras R, Gómez-Díaz RA, Noyola-García ME et al (2024) Utility of Fasting C-Peptide for the Diagnostic Differentiation of Patients with Type 1, Type 2 Diabetes, MODY, and LADA. *Life*. <https://doi.org/10.3390/life14050550>
41. D’Elia JA, Mulla C, Liu J et al (2019) Variations in glucose/C-peptide ratio in patients with type 2 diabetes associated with renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 150:1–7
42. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A et al (2021) 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* 44:2589–2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
43. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al (2015) Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38:1964–1974. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
44. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ et al (2022) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. PMID 23:1175–1187. <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>
45. Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al (2022) Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 71:610–623. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>
46. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E (2017) Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674–686. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
47. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J et al (2021) Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care* 44:2449–2456. <https://doi.org/10.2337/dc21-0770>
48. Harding JL, Wander PL, Zhang X et al (2022) The incidence of adult-onset type 1 diabetes: a systematic review from 32 countries and regions. *Diabetes Care* 45:994–1006
49. <https://www.diabetesgenes.org/>
50. Bojunga J, Schlereth F (2018) Diabetes mellitus Typ 3c – Prävalenz, Diagnose, Besonderheiten der Therapie. *Diabetologie* 14:269–277
51. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M et al (2018) Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA_{1c}-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 126:123–129. <https://doi.org/10.1055/s-0043-112653>
52. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al (2018) Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:361–369
53. Wagner R, Heni M, Tabák AG et al (2021) Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 27:49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>
54. Herder C, Roden M (2022) A novel diabetes typology: towards precision diabetology

- from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 65:1770–1781. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x>
55. Misra S, Wagner R, Ozkan B et al (2023) Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Commun Med*. <https://doi.org/10.1101/2023.04.19.23288577>
56. Jagannathan R, Neves JS, Dorcely B et al (2020) The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:3787–3805. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062>
57. Bergman M, Manco M, Satman I et al (2024) 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* 209:111589. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111589>
58. Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA et al (2021) 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* 44:1062–1069
59. Kirigin Bilos LS, Altabas V, Dugac VA et al (2024) The Role of Continuous Glucose Monitoring in Detecting Early Dysglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Cystic Fibrosis. *Med (kaunas)* 60:477
60. Fritsche A (2023) 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* 131:500–503. <https://doi.org/10.1055/a-2016-8392>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.