

## Labordiagnostik des Diabetes mellitus

Zur Basisdiagnostik eines Diabetes mellitus werden routinemäßig Nüchternplasmaglukose (NPG) und HbA1c bestimmt. Beide Parameter sind diagnostisch gleichwertig; bei diskrepanten Befunden ist eine Kontrolluntersuchung bzw. ein oraler Glucosetoleranztest (s.u.) zu empfehlen.

Nachteil der NPG sind die tageszeitlichen Schwankungen, d.h. es ist nur eine „Momentaufnahme“ möglich, keine Langzeitbetrachtung. Außerdem ist der Test stark abhängig von der Präanalytik (sowohl bezogen auf den Patienten, d.h. Compliance bezüglich des Nüchternzustandes, als auch bezogen auf die Probe, d.h. Einfluss von Abnahme, Lagerung und Transport, v.a. in Bezug auf Hämolyse).

NPG-Werte ab 126 mg/dl sprechen für einen Diabetes, Werte ab 100 mg/dl (nach einigen Fachgesellschaften auch erst ab 110 mg/dl) für eine abnorme Nüchternglukose (IFG) und weisen auf ein erhöhtes Diabetes-Risiko (Prädiabetes) hin.

Das HbA1c ist der Anteil des glykierten Hämoglobins und bildet den Blutzuckerspiegel der vergangenen 8-12 Wochen ab und ist somit unabhängig von Tageszeit und Abnahmebedingungen. Allerdings ist die Hämoglobinkonzentration und somit auch der Anteil an HbA1c durch verschiedenste Erkrankungen des blutbildenden Systems beeinflussbar, dies betrifft vor allem Anämien, Milz-, Pankreas-, Leber- und Nierenerkrankungen und Hämoglobinopathien. Auch kann bei bestimmter Ethnizität (z.B. Afrikanern) und im höheren Alter der HbA1c-Wert höher sein als der übliche Referenzbereich von 4-6% (20-42 mmol/mol). Für Ergebnisse im Bereich 6,5–7,0% (48-53 mmol/mol) ist deshalb bei Menschen über 60 Jahren die Aussagekraft von HbA1c eingeschränkt, um eine Diabetes-Diagnose zu bestätigen. Ansonsten sprechen Werte ab 6,5% (48 mmol/mol) für einen Diabetes und Werte ab 5,7% (39 mmol/mol) für ein erhöhtes Diabetes-Risiko (Prädiabetes).

Damit ein Prädiabetes nicht übersehen wird, werden HbA1c-Werte ab 5,7% in unserem Laborbefund mit einem „+“ (auffällig) markiert, Werte ab 6,5% mit „++“ (pathologisch).

Wenn sowohl NPG als auch HbA1c eindeutig pathologisch sind, kann die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden. Bei Diskrepanzen zwischen den beiden Parametern bzw. Wertelagen im „Graubereich“ (Prädiabetes) sollte ein dritter Test als Bestätigungsmethode verwendet werden.

Hier bietet sich der orale Glucosetoleranztest (oGTT) an, bei dem die Plasmaglukose nüchtern sowie nach 1h und nach 2h nach Einnahme von 75g Glucose gemessen wird (Für das Screening auf Gestationsdiabetes gibt es auch einen oGTT-Kurztest mit 50g Glucosebelastung und einer einzigen Messung nach 1h). Nach den geltenden Leitlinien sprechen 2h-Werte ab 200 mg/dl für einen Diabetes und Werte ab 140 mg/dl für eine gestörte Glucosetoleranz (IGT), welche auch einem Prädiabetes entspricht. Studien weisen darauf hin, dass der 1h-Wert eine höhere prädiktive Aussagekraft als der 2h-Wert haben könnte und diesen möglicherweise in Zukunft als Standard ablöst. Die Grenzwerte für den 1h-Wert wären demzufolge 209 mg/dl (pathologisch) und 155 mg/dl (auffällig).

<b>Basisdiagnostik</b>	<b>Material</b>	<b>Auftragsnummer Labor</b>
Nüchternplasmaglukose (NPG)	GlucOEXACT	3115
HbA1c	EDTA	600
<b>Profil: OGTT (NPG, oGTT 75g 1h, oGTT 75g 2h)</b>	GlucOEXACT	3119
oGTT 75g 1h	GlucOEXACT	3124
oGTT 75g 2h	GlucOEXACT	3116
oGTT-Kurztest 50g 1h	GlucOEXACT	3118

Zur Differenzierung des Diabetes-Typs werden die Untersuchungen Insulin, C-Peptid sowie die Inselautoantikörper durchgeführt. Während beim Typ-1-Diabetes durch die autoimmunologisch bedingte Zerstörung der Inselzellen primär ein Insulinmangel vorliegt, kommt es beim Typ-2-Diabetes zunächst zu einer Insulinresistenz und erst im späteren Verlauf zu einem Verlust der Insulinsekretion. Ergänzend zur direkten Bestimmung des Plasma-Insulins steht das C-Peptid zur Verfügung, welches als Abspaltung aus dem Proinsulin äquimolar wie das körpereigene Insulin produziert wird und aufgrund der längeren Halbwertszeit robuster nachgewiesen werden kann als das Insulin selbst. Durch die Berechnung der Quotienten C-Peptid/Glucose Ratio bzw. HOMA-IR-Index (aus Insulin und Glucose) kann die Insulinresistenz abgeschätzt werden.

Da der Typ-1-Diabetes durch Autoantikörper verursacht wird, kommt der Antikörperdiagnostik eine entscheidende Rolle bei der Differenzialdiagnose zwischen Typ 1 und Typ 2 zu. Klassischerweise findet sich Typ 1 meist bereits im Kindesalter, während Typ 2 erst im Erwachsenenalter auftritt, es gibt aber auch Ausnahmen wie LADA (spätes Auftreten von Typ 1) und MODY (frühes Auftreten von Typ 2), deshalb ist eine Zuordnung allein anhand des Alters obsolet.

Die Untersuchung auf Inselzellantikörper umfasst standardmäßig den indirekten Immunfluoreszenztest (IFT) sowie die Bestimmung der Antikörper gegen die Einzelantigene GAD (Glutamatdecarboxylase), IA2 (Insulinoma-assoziiertes Antigen-2) und ZNT8 (Zinktransporter 8) im Enzymimmunoassay. Zusätzlich können auch die Insulin-Autoantikörper (IAA) angefordert werden, die bei Erwachsenen (LADA) meistens nicht mehr vorkommen, aber bei der Erstdiagnostik bei Kindern eine Rolle spielen. Da die genannten 3 bis 4 Einzelantikörper eine hohe Sensitivität haben und bereits seit längerem keine weiteren neuen relevanten Inselzellantikörper mehr identifiziert worden sind, wird diskutiert, ob der IFT mittlerweile verzichtbar ist. Falls gewünscht, können die Einzelantikörper deshalb auch ausserhalb des Profils angefordert werden.

Falls Verdacht auf ein MODY vorliegt, kann dieses durch eine genetische Untersuchungen bestätigt werden. Hierfür existiert ein Panel mit bisher 14 bekannten MODY-Typen (Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz erforderlich).

Diabetes kann auch die Folge einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sein. Ggf. sollte eine Pankreatitis (Lipase im Serum) bzw. Pankreasinsuffizienz (Elastase im Stuhl) ausgeschlossen werden.

Begleitend zur Diabetes-Diagnostik werden i.d.R. auch die Untersuchungen U-Status und Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Urin, eGFR und Lipidprofil aus dem Serum durchgeführt. Damit können die durch den Diabetes verursachten bzw. mit diesen assoziierten Erkrankungen Ketoazidose, Glomerulonephritis und Dyslipoproteinämie abgeklärt werden.

Differenzierung des Diabetes-Typs	Material	Auftragsnummer Labor
Insulin	Serum gefroren	3720
C-Peptid	Serum gefroren	3730
C-Peptid/Glucose Ratio (CGR)	Serum gefroren, GlucoEXACT	3732
HOMA-Index	Serum gefroren, GlucoEXACT	3121
<b>Profil: Inselzell-Antikörper (ICA)</b>	Serum	2520
Pankreas-Inselzellen-IgG (ICA)		
GAD (Glutamat-Decarboxylase) -AK	Serum	2530
IA2 (Tyrosinphosphatase) -AK	Serum	2531
ZNT8 (Zinktransporter 8) -AK	Serum	2532
Insulin-Antikörper (IAA)	Serum	6864
MODY Genotyp 1-14	EDTA + Gendiag. Einwilligung	7228
Lipase	Serum	3156
Pankreas-Elastase	Stuhl	2605
Urinstatus	Urin (gelbe Monovette)	3375
Albumin [mg/g Kreatinin]	Urin (gelbe Monovette)	3450
Kreatinin / GFR (nach CKD-EPI-Formel)	Serum	3147
Lipidprofil	Serum	3050

Quellen:

1. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes Version 3.0 AWMF-Register-Nr. Nvl-001
2. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2025 doi:10.1055/a-2566-7533
3. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. doi:10.2337/dci21-0043
4. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of  $\beta$  Cell Function doi:10.3390/ijms17050744