

# Prävention des Typ-2-Diabetes

## Angebote im Gesundheitssystem und gezielte Prävention bei Hochrisikopersonen

Andreas Fritsche<sup>1,2</sup>, Andrea Icks<sup>1,3</sup>, Matthias Schulze<sup>1,4</sup>,  
Julia Szendrői<sup>1,5</sup>

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
- 2 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 3 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 4 DIFE – Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke
- 5 Universitätsklinikum Heidelberg

### Bibliografie

DOI 10.1055/a-1397-3379

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

### ZUSAMMENFASSUNG

Forschende des DZD (Deutsches Zentrum für Diabetesforschung) arbeiten daran, die unterschiedlichen Untergruppen des Diabetes und Prädiabetes zu identifizieren und für diese Untergruppen jeweils eine passende Vorbeugung zu entwickeln. Das zentrale Thema und Motto des Forschungsschwerpunkts Prävention des Typ-2-Diabetes ist es, die Hindernisse auf dem Weg hin zu einer erfolgreichen Diabetesprävention zu überwinden. Im Einzelnen werden grundlegende Mechanismen, die für Präventionsprozesse wesentlich sind, untersucht und diese in klinischen Studien getestet. Außerdem wird Prävention in die gesundheitliche Versorgung implementiert, unter Berücksichtigung der Patientenperspektive und wirtschaftlicher Aspekte. Somit verbinden sich Grundlagenforschung, klinische Forschung und Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Prävention.

## Diabetes entsteht durch unterschiedliche Mechanismen

Der Forschungsschwerpunkt Prävention hat 2 übergeordnete Ziele, auf die im Folgenden einzeln eingegangen wird.

- Mechanismen verstehen und therapieren, die die Entwicklung von Diabetes fördern und das Ansprechen oder Nichtansprechen auf die Diabetesprävention bestimmen (► **Abb. 1**).
- Übertragung individualisierter Diabetes-Früherkennung und -Vorbeugung auf das Gesundheitssystem und die allgemeine Bevölkerung.

Die Schwierigkeit bei Präventionsmaßnahmen für Diabetes ist, dass unterschiedliche Adressaten, von der Gesamtbevölkerung über Menschen mit Prädiabetes mit hohem oder niedrigem Risiko angesprochen werden müssen. Eine zuverlässige Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikopersonen für Diabetes ist ein wesentlicher Grundgedanke des Forschungsschwerpunkts Prävention. Es wird versucht, Hochrisikopersonen für Diabetes zu identifizieren, und für diese Personen dann intensive und möglichst präzise Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Im Bereich der Diabetesprävention sind die Hochrisikogruppen leider nicht so leicht zu identifizieren, da es auch sehr unterschiedliche Mechanismen gibt, die zu einem Diabetes Typ 2 führen können und die durch Präventionsmaßnahmen zu adressieren sind.

## Mechanismen verstehen und therapieren

Die derzeitige Definition des Prädiabetes spiegelt weder die Entstehungsbedingungen wider, die zu Typ-2-Diabetes führen, noch sagt sie präzise das Risiko für die zukünftige Diabetesentwicklung und geeignete Diabetespräventionsmaßnahmen voraus.

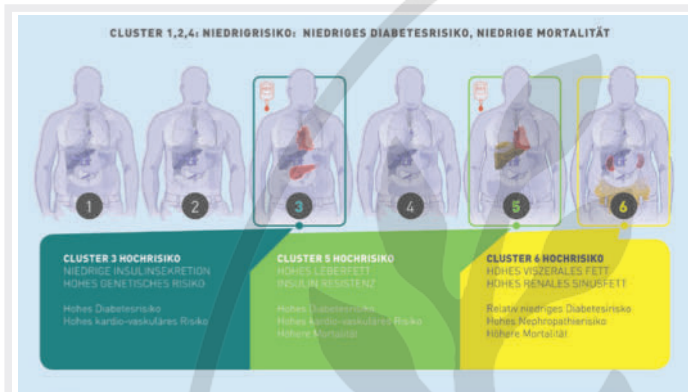
In einer Kohorte von fast 1000 Personen wurden in einer Studie des Tübinger DZD-Standortes 6 verschiedene Gruppen, sogenannte „Cluster“ von Menschen mit einem Prädiabetes und verschiedenen Merkmalen, sogenannten „Subphänotypen“, identifiziert (► **Abb. 2**). Zu dieser Clusteranalyse wurden Variablen wie Insulinsensitivität und Insulinsekretion aus oralen Glukosetoleranztests sowie im MRT-gemessene Körperfettverteilung, Leberfettgehalt und genetisches Diabetesrisiko verwendet. Drei der identifizierten Subphänotypen weisen ein erhöhtes Risikoprofil auf (Cluster 3, 5 und 6), aber nur Personen in den Clustern 3 und 5 haben ein immanent erhöhtes Diabetesrisiko. Im Gegensatz dazu haben diejenigen in Cluster 6 ein moderates Risiko für Typ-2-Diabetes, aber ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen und Gesamt mortalität. Die Ergebnisse konnten in der Whitehall-II-Kohorte validiert werden. Diese Studie zeigt, dass bei der Diabetesentwicklung eine pathophysiologische Heterogenität besteht. Es wird eine besondere Risikogruppe beschrieben (Cluster 6), die ein

Mechanismen für eine erfolgreiche Diabetesprävention

klinische Studien zur Effektivität der Präventionsmaßnahmen

Überführung in das öffentliche Gesundheitswesen

► **Abb. 1** DZD-Forschende untersuchen grundlegende Mechanismen, die für Präventionsprozesse unerlässlich sind, testen sie in klinischen Studien und betreiben Versorgungsforschung zur Umsetzung von Prävention im öffentlichen Gesundheitswesen.



► **Abb. 2** Subtypen eines Prädiabetes. Bei Menschen mit Prädiabetes gibt es 6 abgrenzbare Subtypen (Cluster), die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden (Quelle: IDM, DZD). [ref].

erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweist, schon bevor der Diabetes mellitus manifestiert ist.

Ferner hat das DZD eine multizentrische, risikostratifizierte randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie (PLIS) bei 1105 deutschen Personen mit Prädiabetes durchgeführt. In der Studie wurden Menschen mit Prädiabetes mit hohem und niedrigem Diabetesrisiko differenziert behandelt. Die Studie liefert Hinweise darauf, dass eine intensive Lebensstilintervention bei Hochrisikopersonen nach einem Jahr sowohl Glykämie, Insulinresistenz, Leberfett und kardiometabolisches Risiko verbessert. Strategien zur Prävention von Typ-2-Diabetes sollten somit Risikostratifizierung und individuelle Interventionen umfassen [2].

Das DZD führt zudem mehrere Studien durch, um Pathomechanismen und Prädiktoren des Diabetes zu identifizieren. Dazu werden u.a. auch im DZD groß angelegte prospektive Kohortenstudien (EPIC-Potsdam, KORA, NAKO Health Study) ausgewertet. Hierbei konnten neue Prädiktoren für Typ-2-Diabetes, wie zirkulierende Proteine, Plasmaglycane und Lipide, gefunden werden [3, 4, 5, 6]. Kohortenstudien eignen sich außerdem zur Identifizierung genotypspezifischer Interventionen durch Bewertung von Gen-Umwelt-Wechselwirkungen. Die Ergebnisse deuten bisher jedoch nicht darauf hin, dass Empfehlungen

zur Diabetesprävention je nach genetischem Hintergrund festgelegt werden sollten [7].

## Übertragung des Diabetes-Screenings auf die allgemeine Bevölkerung

Ein Ziel ist es, das Diabetescreening in der Allgemeinbevölkerung zu fokussieren und auch hier Risikopopulationen zu identifizieren, welchen zielgerichtete Präventionsmaßnahmen angeboten werden können. Die Akademie hat Arbeiten zur Weiterentwicklung des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests (DRT) durchgeführt. Mit dem DRT können Erwachsene einfach und unkompliziert ihr individuelles Risiko ermitteln, innerhalb der nächsten 5 Jahre an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken. Es erfolgte eine Erweiterung des DRT-Modells um den Blutzuckerparameter  $HbA_{1c}$ , wobei das Modell in einer bundesweit repräsentativen Studie, der GNHIES98-Kohorte, validiert wurde [8]. Die Akademie arbeitet zudem an einem erweiterten Modell für eine kardiovaskuläre Risikovorhersage.

Ein wichtiges Anliegen des Forschungsschwerpunkts Prävention ist die Erfassung von (Informations-)Bedürfnissen und Präferenzen bei Menschen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus sowie die Entwicklung effektiver und maßgeschneiderter Strategien der Risikokommunikation. Um die Patientenperspektive im Sinne einer patientenorientierten Versorgung zu berücksichtigen, erhebt die Akademie die Bedürfnisse und Präferenzen sowie den Zeitaufwand für gesundheitsbezogene Aktivitäten bei Menschen mit Prädiabetes und Diabetes. Bei Menschen mit neu diagnostiziertem Diabetes zeigte sich ein hohes Informationsbedürfnis, insbesondere hinsichtlich der Diabetesforschung und -therapie. Menschen mit einem niedrigen Informationsstand und solche, die mit blutzuckersenkenden Medikamenten behandelt werden, hatten einen höheren Informationsbedarf [9]. In der KORA-Studie wurden 4 Gruppen von Personen mit sehr unterschiedlichen Informationsbedürfnissen identifiziert. Die Gruppen unterschieden sich signifikant im Hinblick auf Alter, Bildungsjahre, Diabetestyp, Diabetesdauer, diabetesbezogene Komorbiditäten, Rauchverhalten, Diabeteschulung, aktuellen Informationsstand und Zeitpräferenz, was darauf hindeutet, dass Informationen für spezifische Gruppen bereitgestellt werden sollten.

In der KORA-Studie analysierten wir das Selbstmanagement der Menschen mit Diabetes. Im Durchschnitt wurden 2,5 Stunden pro Woche für Selbstmanagement-Aktivitäten aufgewendet. Die Zeitinvestitionen unterschieden sich je nach Diabetesbehandlung, Diabeteschulung,  $HbA_{1c}$  und Lebensqualität [10]. Die entsprechenden Zeitkosten der Patienten summierten sich auf etwa 2000 Euro pro Jahr und überstiegen damit die direkten medizinischen Kosten [11]. Der Zeitaufwand für Selbstmanagement-Aktivitäten sollte routinemäßig berücksichtigt werden, da er erheblich ist und sowohl die Adhärenz in der Diabetesversorgung als auch die Lebensqualität beeinflussen kann.

Darüber hinaus wurde die Online-Studie DIRIKO initiiert, in der verschiedene Formen der Risikokommunikation auf Basis des oben beschriebenen deutschen Diabetes-Risiko-Tests hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Risikowahrnehmung und die Bereitschaft zur Verhaltensänderung erfasst werden [12].

Ein Aspekt der Forschung der Akademie zur Umsetzung von Präventionsansätzen bezieht sich auf deren wirtschaftliche Aspekte. Bei der Untersuchung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der Diabetesprävention haben wir Schwellenwerte von Diabetes-Risiko-Tests, die ein erhöhtes Risiko anzeigen, unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten evaluiert. Hier konnten wir zeigen, dass eine Lebensstilintervention bei Personen mit einem 5-Jahres-Risiko für Diabetes von mindestens 5 % kosteneffektiv ist, wenn der Risikotest und eine Untersuchung des Blutzuckerspiegels in Kombination zur Identifizierung dieser Hochrisikogruppe herangezogen werden [13].

Ein gut etabliertes entscheidungsanalytisches Diabetes-Modell wurde für die ökonomische Evaluation in der deutschen Bevölkerung angepasst. Dazu wurden deutsche Daten zu Krankheitskosten und dem Risiko von Komplikationen des Diabetes ausgewertet [14, 15, 16]. Derzeit wird an der Implementierung der Diabetesprävention in die deutsche Routineversorgung gearbeitet.

Die Akademie führt außerdem Studien durch, die die Implementierung von Präventionsstrategien in unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitssystems evaluieren. Diese umfassen z. B. eine randomisiert-kontrollierte Studie in einem kommunalen Setting mit dem Angebot einer Präventionsberatung [17] oder die Test-Triangle-Studie, eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie einer Smartphone-App zur Lebensstilintervention bei Frauen mit aktuellem Schwangerschaftsdiabetes. Gegenwärtig evaluieren wir in einer cluster-randomisierten Studie den Transfer von Lebensstilinterventionen zu den Hausärzten. Ziel der Studie ist es, die Wirkung eines nicht-invasiven Diabetes-Risiko-Vorhersagemodells in der hausärztlichen Versorgung als Bestandteil von Routineuntersuchungen zu untersuchen [18].

## Fazit

In dem Forschungsschwerpunkt Prävention des Typ-2-Diabetes versucht das DZD, Ansatzpunkte für eine gezielte, präzise Prävention des Diabetes bei Hochrisikopersonen zu identifizieren, als auch Präventionsangebote in das Gesundheitssystem zu implementieren. Die Zusammenarbeit unterschiedlicher Wissenschaftsgebiete und Spezialitäten und die Einbeziehung von Bedürfnissen der Betroffenen ermöglicht hoffentlich neue Zugangswege und Fortschritte in der erfolgreichen Prävention des Typ-2-Diabetes-mellitus.

## Interessenkonflikt

Die Autoren/Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Korrespondenzadresse



### Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Lehrstuhl für Ernährungsmedizin  
und Prävention  
Medizinische Klinik  
Innere Medizin IV  
Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Deutschland  
andreas.fritsche@med.uni-tuebingen.de

## Literatur

- [1] 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. doi: 10.1038/s41591-020-1116-9
- [2] Fritsche A, Wagner R, Heni M et al; PLIS Study group. Risk-stratified lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes. *MEDRXIV/2021/249582* <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21249582>
- [3] Huth C, von Toerne C, Schederecker F et al. Protein markers and risk of type 2 diabetes and prediabetes: a targeted proteomics approach in the KORA F4/FF4 study. *Eur J Epidemiol* 2019; 34: 409–422. doi: 10.1007/s10654-018-0475-8
- [4] Wittenbecher C, Štambuk T, Kuxhaus O et al. Plasma N-glycans as emerging biomarkers of cardiometabolic risk – a prospective investigation in the EPIC-Potsdam cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 661–668. doi: 10.2337/dc19-1507
- [5] Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O et al. Opposing Associations of NT-proBNP With Risks of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Diabetes Care* 2020; 43: 2930–2937. doi:10.2337/dc20-0553
- [6] Elhadad MA, Jonasson C, Huth C et al. Deciphering the Plasma Proteome of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2020; 69: 2766–2778. doi: 10.2337/db20-0296
- [7] Meidtner K, Podmore C, Kröger J et al. Interaction of Dietary and Genetic Factors Influencing Body Iron Status and Risk of Type 2 Diabetes Within the EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 277–285. doi: 10.2337/dc17-1080
- [8] Mühlenbruch K, Paprott R, Joost HG et al. Derivation and external validation of a clinical version of the German Diabetes Risk Score (GDRS) including measures of HbA1c. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018 Jul 6;6(1): e000524. doi:10.1136/bmjdr-2018-000524
- [9] Grobosch S, Kuske S, Linnenkamp U et al. What information needs do people with recently diagnosed diabetes mellitus have and what are the associated factors? A cross-sectional study in Germany. *BMJ Open* 2018; 8(10): e017895. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017895
- [10] Icks A, Haastert B, Arend W et al. Patient time costs due to self-management in diabetes may be as high as direct medical costs: Results from the population-based KORA survey FF4 in Germany. *Diabetic Medicine* 2019; 37: 895–897; doi: 10.1111/dme.14210

- [11] Icks A, Haastert B, Arend W et al. Results from the population-based KORA survey in Germany. *Diabetic Medicine* 2019; 36: 970–981; doi: 10.1111/dme.13832
- [12] Schiborn C, Mühlenbruch K, Schulze MB. Vom Risikotest zur Risikowahrnehmung. *Diabetes aktuell* 2019; 17: 108–109. doi: 10.1055/a-0890-2131
- [13] Mühlenbruch K, Zhuo X, Bardenheier B et al. Selecting the optimal risk threshold of diabetes risk scores to identify high-risk individuals for diabetes prevention: a cost-effectiveness analysis. *Acta Diabetol* 2020; 57: 447–454. doi: 10.1007/s00592-019-01451-1
- [14] Claessen H, Kvitkina T, Narres M et al. Markedly decreasing of blindness in people with and without diabetes in Southern Germany. *Diabetes Care* 2018; 41: 478–484. doi: 10.2337/dc17-2031
- [15] Narres M, Claessen H, Kvitkina T et al. Incidence and relative risk of renal replacement therapy in people with and without diabetes between 2002 and 2016 in a German region. *Diabetologia* 2019; 63: 648–658; doi: 10.1007/s00125-019-05067-6
- [16] Schremser K, Laxy M, Schneider U et al. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care* 2018; 41: 971–978. doi: 10.2337/dc17-1763
- [17] Valenta V, Sailer C, Mühlenbruch K et al. Risikokommunikation und Inanspruchnahme von Präventionsangeboten des Diabetes mellitus Typ 2 mithilfe des Deutschen Diabetes-Risiko-Tests [Risk Communication and Use of Prevention services for Diabetes Mellitus Type 2 with the German Diabetes Risk Score]. *Diabetol Stoffwechs* 2019; 14, 132–138. doi: 10.1055/a-0829-0273
- [18] Jacobs E, Tamayo M, Rosenbauer J et al. Protocol of a cluster randomized trial to investigate the impact of a type 2 diabetes risk prediction model on change in physical activity in primary care. *BMC Endocr Disord* 2018; 18: 72. doi: 10.1186/s12902-018-0299-2