

Originalarbeit

Deutscher Diabetes-Risiko-Test zur Bestimmung des individuellen Typ-2-Diabetes-Risikos

Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Nuthetal: Dr. rer. nat. Catarina Schiborn, Prof. DrPH Matthias B. Schulze

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München: Dr. rer. nat. Catarina Schiborn, Prof. Dr. med. Andreas Fritsche, Prof. DrPH Matthias B. Schulze

Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin: Dr. oec. troph. Rebecca Paprott, DrPH Christin Heidemann

Epidemiologie von Krebskrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg: PD Dr. sc. hum. Tilman Kühn, Prof. PhD Rudolf Kaaks

Institute for Global Food Security, Queen's University Belfast, Belfast, Vereinigtes Königreich: PD Dr. sc. hum. Tilman Kühn

Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen: Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Tübingen: Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Nuthetal: Prof. DrPH Matthias B. Schulze

10-Jahres-Vorhersage und externe Validierungen

Catarina Schiborn, Rebecca Paprott, Christin Heidemann, Tilman Kühn, Andreas Fritsche, Rudolf Kaaks, Matthias B. Schulze

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Deutsche Diabetes-Risiko-Test (DRT) ermöglicht bislang die Vorhersage des individuellen Risikos, an Typ-2-Diabetes (T2D) in den folgenden fünf Jahren zu erkranken. Ziel ist es, den DRT-Vorhersagezeitraum einschließlich der nichtklinischen Version und der Hämoglobin A1c(HbA1c)-Erweiterung auf zehn Jahre zu erweitern und extern zu validieren.

Methode: In Daten der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[EPIC]-Potsdam, n = 25 393) wurden mit Cox-Regression die Punkte zur Berechnung des 5-Jahres-Risikos neu gewichtet. Zwei populationsbasierte prospektive Kohorten (EPIC-Heidelberg: n = 23 624; Bundes-Gesundheitssurvey 1998 [BGS98]-Kohorte: n = 3 717) wurden für die externe Validierung genutzt. Die Diskriminierung wurde anhand von C-Indizes und die Kalibrierung durch Kalibrierungsdiagramme sowie das Verhältnis erwarteter zu beobachteter Fälle (E/O-Ratio) dargestellt.

Ergebnisse: Die Vorhersagegüte in EPIC-Potsdam war sehr gut (C-Index nichtklinisches Modell 0,834) und wurde in EPIC-Heidelberg (0,843) sowie der BGS98-Kohorte (0,851) bestätigt. Bei über 10 % vorhergesagter Erkrankungswahrscheinlichkeit haben in der BGS98-Kohorte 14,9 % nach zehn Jahren T2D entwickelt (positiv prädiktiver Wert). Die Modelle waren sehr gut kalibriert in EPIC-Potsdam (E/O-Ratio nichtklinisches Modell: 1,08), überschätzten das Risiko leicht in EPIC-Heidelberg (1,34) und sagten nach einer Rekalibrierung sehr gut in der BGS98-Kohorte voraus (1,06).

Schlussfolgerung: Der erweiterte DRT-Vorhersagezeitraum von zehn Jahren mit einer nichtklinischen Version und einer HbA1c-Erweiterung, die zukünftig auf Deutsch und Englisch verfügbar ist, ermöglicht die noch langfristige evidenzbasierte Identifikation von Hochrisikopersonen in verschiedensten Anwendungsbereichen wie ärztlichen Vorsorgeuntersuchungen.

Zitierweise

Schiborn C, Paprott R, Heidemann C, Kühn T, Fritsche A, Kaaks R, Schulze MB:

German diabetes risk score for the determination of the individual type 2 diabetes risk—10-year prediction and external validations. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 651–7. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0268

Risiko-Scores für Typ-2-Diabetes (T2D) schätzen unter Berücksichtigung ausgewählter Parameter, sogenannter Prädiktoren, statistisch das individuelle Erkrankungsrisiko. Sie können zur Identifikation von Personen mit hohem Risiko, die besonders von Präventionsmaßnahmen profitieren könnten, verwendet werden. Der Deutsche Diabetes-Risiko-Test (DRT) des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) quantifiziert das individuelle 5-Jahres-Risiko für T2D (1, 2). Er basiert auf anthropometrischen Daten, Informationen zum Lebensstil und Angaben zur familiären T2D-Vorgeschichte, sodass er sowohl in nichtklinischen Präventionssettings als auch im Arzt-Patientengespräch zur objektiven individuellen

Risikoquantifizierung verwendet werden kann. Zusätzlich wurde ein vereinfachter Papierfragebogen, der bei Fehlen digitaler Geräte zur Risikoberechnung angewendet werden kann, und eine HbA1c-Erweiterung, die bei Kenntnis des HbA1c-Wertes noch genauere Risikovorhersagen ermöglicht, entwickelt (3, 4).

Der Vorhersagezeitraum war bisher aufgrund der Nachbeobachtungszeit der zugrunde liegenden Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[EPIC]-Potsdam Studie) auf fünf Jahre begrenzt. Die mittlerweile verfügbare Nachbeobachtungszeit ermöglicht eine Überarbeitung des DRT zur Vorhersage des 10-Jahres-Risikos.

Das Ziel der Untersuchung ist es, den DRT für die Vorhersage des individuellen 10-Jahres-Risikos zu erweitern und die Vorhersagegüte in zwei unabhängigen populationsbasierten Studien extern zu validieren.

Methoden

Studienpopulationen

Für die Analysen wurden Daten der Kohorten von EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg sowie longitudinale Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98-Kohorte) genutzt.

Die EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg Kohorten bestanden aus 27 548 beziehungsweise 25 540 Teilnehmenden aus der Umgebung von Potsdam (Durchschnittsalter: 50 Jahre; Standardabweichung [SD]: 9 Jahre; 60,4 % weiblich) und Heidelberg (Durchschnittsalter: 50 Jahre; SD: 8 Jahre; 53,3 % weiblich). Die Datenerhebung wurde bereits beschrieben (5, 6). Zusammenfassend wurden Teilnehmende zur Basisuntersuchung (1994–1998) körperlich untersucht, Daten zu Lebensstil, soziodemografischen Charakteristika und Erkrankungsstatus mit validierten Fragebögen sowie in Interviews erhoben und Blutproben durch geschultes Personal entnommen (*eMethoden 1*). In beiden Kohorten wurden Teilnehmende mit Selbstangaben zu vorangegangenen ärztlichen T2D-Diagnosen, nichtverifizierbaren T2D-Erkrankungen in der Nachbeobachtungszeit, anderen Formen des Diabetes oder gänzlich fehlenden Nachbeobachtungsinformationen ausgeschlossen. Die analysierte Stichprobe bestand in EPIC-Potsdam aus 25 393 Personen, in EPIC-Heidelberg aus 23 624 Personen (*eMethoden 2*). Die Studien wurden von den Ethikkommissionen des Landes Brandenburg und der Universität Heidelberg zugelassen.

Die BGS98-Kohorte bestand aus 3 959 Personen, die an den bundesweiten Befragungs- und Untersuchungssurveys BGS98 (1997–99) und DEGS1 (2008–11) teilnahmen (Alter: 18–79 Jahre, 51,6 % weiblich). Das Design wurde bereits beschrieben (7). Zusammenfassend wurden in BGS98 und DEGS1 Daten anhand standardisierter körperlicher Untersuchungen einschließlich Blutentnahmen durch geschultes Personal, Selbstausfüllfragebogen, standardisierter computergestützter ärztlicher Interviews und Arzneimittelinterviews gesammelt (*eMethoden 1*). Teilnehmende mit diagnostiziertem Diabetes oder fehlenden Diabetes-Angaben zur Basisuntersuchung, fehlenden Diabetes-Angaben, Typ-1- oder Gestationsdiabetes-Diagnosen zur Nachbeobachtung oder fehlenden beziehungsweise implausiblen Altersangaben für die Diabetesdiagnose zur Nachbeobachtung wurden ausgeschlossen (*eMethoden 2*). Die analysierte Stichprobe bestand aus 3 717 Personen. DEGS1 wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin zugelassen (No.EA2/047/08).

Für die Entwicklung und Validierung der HbA1c-Erweiterung wurden in allen drei Kohorten zusätzlich bereits erkrankte, nichtdiagnostizierte Teilnehmende mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % zur Basisuntersuchung ausgeschlossen (*eMethoden 2*).

Teilnehmende wurden über Ziele und Inhalte der Studien sowie über den Datenschutz informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung („informed consent“).

Identifizierung und Definition der T2D-Fälle

In EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg wurden potenzielle inzidente – das heißt nach der Basisuntersuchung erkrankte – T2D-Fälle systematisch über Selbstangaben einer Diagnose, diabetesrelevante Medikamente und diabetesbedingt verordnete Ernährungsumstellungen während der Nachbeobachtungszeit (EPIC-Potsdam bis Januar 2011, EPIC-Heidelberg bis August 2015) erfasst. Zusätzlich wurden T2D-Zufallsdiagnosen anderer Informationsquellen wie Kliniken, Ärzte, Totenscheine und Tumorzentren berücksichtigt (6). Potenzielle T2D-Erkrankungen wurden anhand von Verifizierungsbögen, die an die behandelnden Ärzte geschickt wurden, systematisch überprüft. Nur bestätigte T2D-Neuerkrankungen (International Classification of Diseases, 10. Überarbeitung, Code: E11) wurden für die Analysen genutzt.

In der BGS98-Kohorte wurden nach der Basisuntersuchung diagnostizierte Diabetesfälle bis Dezember 2011 systematisch identifiziert. Dafür wurden Selbstangaben ärztlicher Diagnosen in standardisierten computergestützten ärztlichen Interviews oder durch die Dokumentation der Einnahme diabetesrelevanter Medikamente innerhalb der letzten sieben Tage vor dem Interview durch eine automatisierte Medikamentenerfassung und einem angegebenen Diagnosejahr nach der Basisuntersuchung identifiziert (8) (*eMethoden 3*).

Statistische Methoden

In EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte wurden fehlende Werte in den Prädiktoren der Basisuntersuchung durch multiple Imputation geschätzt (*eMethoden 4*; Gegenüberstellung nichtimputierter und imputierter Werte in [9]).

Für die Modellentwicklung in EPIC-Potsdam wurde die gesamte Nachbeobachtungszeit genutzt. Beobachtungen wurden zum Zeitpunkt der T2D-Diagnose, der letzten verfügbaren Nachbeobachtungsinformation oder des Sterbefalls zensiert. Es wurden zwei Möglichkeiten zur Modellanpassung durch Cox-Regression durchgeführt: Zum einen wurden die bisherigen DRT-Score-Punkte als Variable modelliert (Schätzung eines Gewichts und der Überlebensfunktion [„survival function“], die die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass eine T2D-Diagnose nicht innerhalb von zehn Jahren eingetreten ist). Zum anderen erfolgte eine Modellierung der einzelnen DRT-Prädiktoren (Neuschätzung der einzelnen Gewichte und Schätzung der Überlebensfunktion nach zehn Jahren) (*eMethoden 5*). Als Zielgröße diente die zensierte Zeit bis zur T2D-Diagnose. Anschließend wurde die Vorhersagegüte in EPIC-Potsdam für einen 10-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum bestimmt und verglichen. Um einen Papierfragebogen zur Risikoberechnung unabhängig von technischen Geräten zu erstellen, wurden die Vorhersageparameter kate-

TABELLE 1

Charakteristika der analysierten Stichproben für das nichtklinische Modell von EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte

	EPIC-Potsdam n = 25 393	EPIC-Heidelberg n = 23 624	BGS98-Kohorte n = 3 717
	MW und SD oder %		
Alter zur Basisuntersuchung (Jahre)	50 (9)	50 (8)	43 (25)
weiblich (%)	61,4 %	54,3 %	50,9 %
Taillenumfang (cm)	85,7 (12,9)	87,7 (13,1)	89,0 (21,7)
Sport, Radfahren, Gärtnern (Stunden/Woche)*1	6,0 (5,7)	6,0 (5,6)	1,1 (2,2)
Status zum Rauchen (Anzahl an Zigaretten, Zigarren bzw. Pfeifen pro Tag)			
– niemals geraucht	47,6 %	41,8 %	44,7 %
– ehemaliger Raucher (< 20)	23,0 %	19,7 %	20,7 %
– ehemaliger Raucher (≥ 20)	8,9 %	14,7 %	14,3 %
– Raucher (< 20)	14,8 %	14,1 %	10,9 %
– Raucher (≥ 20)	5,7 %	9,7 %	9,4 %
familiärer T2D			
– ein Elternteil	23,3 %	22,9 %	28,1 %
– beide Elternteile	2,6 %	2,0 %	2,1 %
– mindestens ein Geschwisterkind	5,9 %	10,6 %	5,9 %
Selbstangabe Hypertonie (%)	31,0 %	27,3 %	18,2 %
Verzehr von			
– Vollkornbrot und Müsli (50 g Portion/Tag)	1,0 (1,2)	1,1 (1,2)	1,3 (1,5)
– Kaffee (150 g Tasse/Tag)	2,8 (2,1)	2,6 (2,5)	2,7 (2,5)
– rotes Fleisch (150 g Portion/Tag)	0,3 (0,2)	0,3 (0,3)	0,6 (0,3)
HbA1c (%)	5,5 (0,6)	5,3 (0,4)*2	5,4 (1,1)

BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HbA1c, Hämoglobin A1c;

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; T2D, Typ-2-Diabetes

*1 abweichende Erhebungsmethoden zwischen den EPIC-Kohorten und der BGS98-Kohorte

*2 n = 2 537

gorisiert und Score-Punkte zugeordnet (4). Die Summe der DRT-Fragebogen-Punkte wurde als Variable modelliert – einschließlich der Schätzung eines Gewichts und der Überlebensfunktion. Die HbA1c-Erweiterung wurde für einen 10-Jahres-Vorhersagezeitraum neu geschätzt, inklusive der Gewichtung der DRT-Punkte und HbA1c.

Für die externe Validierung wurde die Vorhersagegüte in EPIC-Heidelberg (HbA1c-Erweiterung nur in der Subkohorte) und der BGS98-Kohorte für einen 10-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum ermittelt.

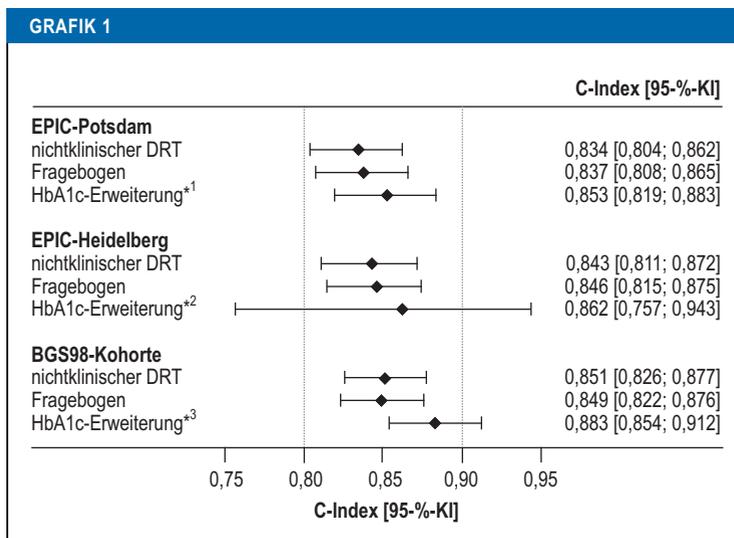
Die Vorhersagegüte wurde anhand der Diskriminierung und Kalibrierung bestimmt. Für die Diskriminierung wurden Harrell's C-Index in EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg oder die Fläche unter der „receiver-operating characteristic“ Kurve (ROC-AUC) in der BGS98-Kohorte (eMethoden 5) sowie Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert (NPW) und positiv prädiktiver Wert (PPW) (Grenzwerte: 5 %, 7,5 %, 10 % [10]) quantifiziert. Für die Kalibrierung wurden Kalibrierungsdiagramme basierend auf Dezilen des vorhergesagten Risikos erstellt und das Verhältnis von erwar-

teten zu beobachteten Fällen (E/O-Ratio) berechnet. Da die Kalibrierung stark durch die stichprobenspezifische Inzidenz bestimmt wird, wurden die Vorhersagemodelle in der BGS98-Kohorte, wie bereits beschrieben, rekali- briert (3).

Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.4) durchgeführt.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der analysierten Stichproben lag in beiden EPIC-Kohorten bei 50 Jahren (SD: EPIC-Potsdam 9 Jahre, EPIC-Heidelberg 8 Jahre) und in der BGS98-Kohorte bei 43 Jahren (SD: 25 Jahre) (Tabelle 1). Der Anteil der weiblichen Teilnehmenden über- wog in EPIC-Potsdam (61,4 %) und war ausgewogen in EPIC-Heidelberg (54,3 %) sowie der BGS98-Kohorte (50,9 %). In EPIC-Potsdam wurden 1 563 T2D-Fälle festgestellt (mittlere Nachbeobachtungszeit: 10,5 Jahre; SD: 2,5 Jahre), davon 1 367 Fälle innerhalb der ersten zehn Jahre, in EPIC-Heidelberg 1 223 T2D-Fälle innerhalb der ersten zehn Jahre (mittlere Nachbeobachtungszeit: 9,2 Jahre; SD: 2,1 Jahre)



Diskriminierung des nichtklinischen Diabetes-Risiko-Tests (DRT), des vereinfachten Fragebogens und der HbA1c-Erweiterung. Diskriminierung dargestellt als C-Indizes und 95%-Konfidenzintervalle in der EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg (HbA1c-Erweiterung nur in Subkohorte) und BGS98-Kohorte.

BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; T2D, Typ-2-Diabetes; HbA1c, Hämoglobin A1c; KI, Konfidenzintervall

^{*1} n = 24 040/1 203,5 T2D-Fälle

^{*2} n = 2 515,5/118,5 T2D-Fälle

^{*3} n = 3 552/109 T2D-Fälle

und in der BGS98-Kohorte 179 T2D-Fälle innerhalb der ersten zehn Jahre (mittlere Nachbeobachtungszeit: 9,8 Jahre; SD: 1,2 Jahre) (Tabelle 1).

Überarbeitete Modelle und Vorhersagegüte in EPIC-Potsdam

Ein Vorhersagegüte-Vergleich der beiden untersuchten Modellanpassungen des nichtklinischen DRT ist in eErgebnisse 1 dargestellt. Da die Modellierung der einzelnen DRT-Prädiktoren keinen Vorteil gegenüber der Modellierung der bisherigen DRT-Score-Punkte ergab, erschien Letzteres zur Aktualisierung des DRT ausreichend.

Die Formeln zur Berechnung des absoluten Risikos mit dem nichtklinischen DRT, der vereinfachten Fragebogen-Version und der HbA1c-Erweiterung sind im Supplement enthalten (Grafik 2, eErgebnisse 2, Beispielsrechnung eErgebnisse 3).

Der nichtklinische DRT diskriminierte sehr gut in EPIC-Potsdam (C-Index: 0,834). Die vereinfachte Fragebogen-Version diskriminierte vergleichbar gut (0,837), während die HbA1c-Erweiterung einen noch höheren C-Index (0,853) erreichte (Grafik 1). C-Indizes waren höher in Frauen als in Männern und höher in der zweiten (> 5 Jahre) als in der ersten Hälfte des Nachbeobachtungszeitraums (eErgebnisse 4). Exemplarisch für einen Grenzwert von 7,5 % vorhergesagtem 10-Jahres-Risiko zeigte das gewichtete DRT-Modell eine Sensitivität von 68,7 %, eine Spezifität von 80,2 %, einen PPW von 16,5 % (das heißt, 16,5 % der Personen mit einem vorhergesagten Risiko von

> 7,5 % wurden in den folgenden 10 Jahren mit T2D diagnostiziert) und einen NPW von 97,8 % (eErgebnisse 5).

Hinsichtlich der Kalibrierung zeigten der nichtklinische DRT (E/O Ratio, 95%-Konfidenzintervall[KI]: 1,08 [1,03; 1,14]), die vereinfachte Fragebogen-Version (1,09 [1,04; 1,15]) und die HbA1c-Erweiterung (1,10 [1,04; 1,17]) eine sehr gute Kalibrierung (eErgebnisse 6, Tabelle 2).

Externe Validierung in EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte

In EPIC-Heidelberg lagen die C-Indizes der DRT-Versionen leicht höher als in EPIC-Potsdam und bestätigen die sehr gute Diskriminierung (C-Index, 95%-KI: nichtklinischer DRT 0,843 [0,811; 0,872]; vereinfachter DRT 0,846 [0,815; 0,875]; HbA1c-Erweiterung 0,862 [0,757; 0,943]; Grafik 1). Bei einem exemplarischen Grenzwert von 7,5 % zeigte der DRT in EPIC-Heidelberg eine Sensitivität von 76,2 %, eine Spezifität von 75,9 %, einen PPW von 14,7 % und einen NPW von 98,3 % (eErgebnisse 5).

In der BGS98-Kohorte lagen die C-Indizes über denen der EPIC-Kohorten (nichtklinischer DRT 0,851 [0,826; 0,877]; vereinfachter DRT 0,849 [0,822; 0,876]; HbA1c-Erweiterung 0,883 [0,854; 0,912]; Grafik 1). Wenn nur Personen in einem vergleichbaren Alter zu denen der EPIC-Potsdam Teilnehmenden (35–65 Jahre) berücksichtigt wurden, war die Diskriminierung etwas schwächer, aber ebenfalls sehr gut (nichtklinischer DRT 0,822 [0,790; 0,852]; vereinfachter DRT 0,816, [0,782; 0,848]; HbA1c-Erweiterung 0,878, [0,843; 0,909]) (Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: eErgebnisse 5).

Hinsichtlich der Kalibrierung wurde das Risiko in EPIC-Heidelberg durch den nichtklinischen und den vereinfachten DRT überschätzt (E/O-Ratio: DRT 1,34; vereinfachter DRT 1,35; Tabelle 2). In den unteren neun Risiko-Dezilen zeigte sich nur eine leichte Überschätzung, die allerdings im obersten Dezil ausgeprägter war (eErgebnisse 6). Die HbA1c-Erweiterung war mit nur leichten Abweichungen sehr gut kalibriert (0,99).

In der BGS98-Kohorte wurde das Risiko durch die DRT-Modelle ebenfalls überschätzt (eErgebnisse 7–9). Nach der Rekalibrierung war die Vorhersage gut bis sehr gut für den nichtklinischen (E/O-Ratio: 1,06), vereinfachten DRT (1,12) und die HbA1c-Erweiterung (1,13) (eErgebnisse 6, Tabelle 2).

Diskussion

In dieser Arbeit wurde der DRT-Vorhersagezeitraum der nichtklinischen Versionen und der HbA1c-Erweiterung von fünf auf zehn Jahre verlängert. Die sehr gute Diskriminierung in EPIC-Potsdam wurde in zwei externen Validierungen in EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte bestätigt. Obwohl die Modelle in EPIC-Potsdam sehr gut kalibriert waren, überschätzten sie das Risiko in EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte in den höheren Risikobereichen. Nach einer Re-

TABELLE 2

Kalibrierung des 10-Jahres-Risikos berechnet mit dem nichtklinischen Diabetes-Risiko-Test, dem vereinfachten Fragebogen und der HbA1c-Erweiterung des Diabetes-Risiko-Tests*¹

Modell	Verhältnis erwarteter und beobachteter Fälle (95%-KI)		
	EPIC-Potsdam	EPIC-Heidelberg	BGS98-Kohorte* ²
nichtklinischer DRT	1,08 [1,03; 1,14]	1,34 [1,26; 1,41]	1,06 [0,92; 1,22]
vereinfachter Fragebogen	1,09 [1,04; 1,15]	1,35 [1,27; 1,42]	1,13 [0,98; 1,30]
HbA1c-Erweiterung	1,10 [1,04; 1,17]	0,99 [0,83; 1,19]	1,14 [0,95; 1,37]

BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition;

HbA1c, Hämoglobin A1c; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

*¹ Kalibrierung dargestellt als Verhältnis von erwarteten zu beobachteten Fällen und 95%-KI in EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte.

*² nach Rekalibrierung basierend auf Daten der BGS98-Kohorte

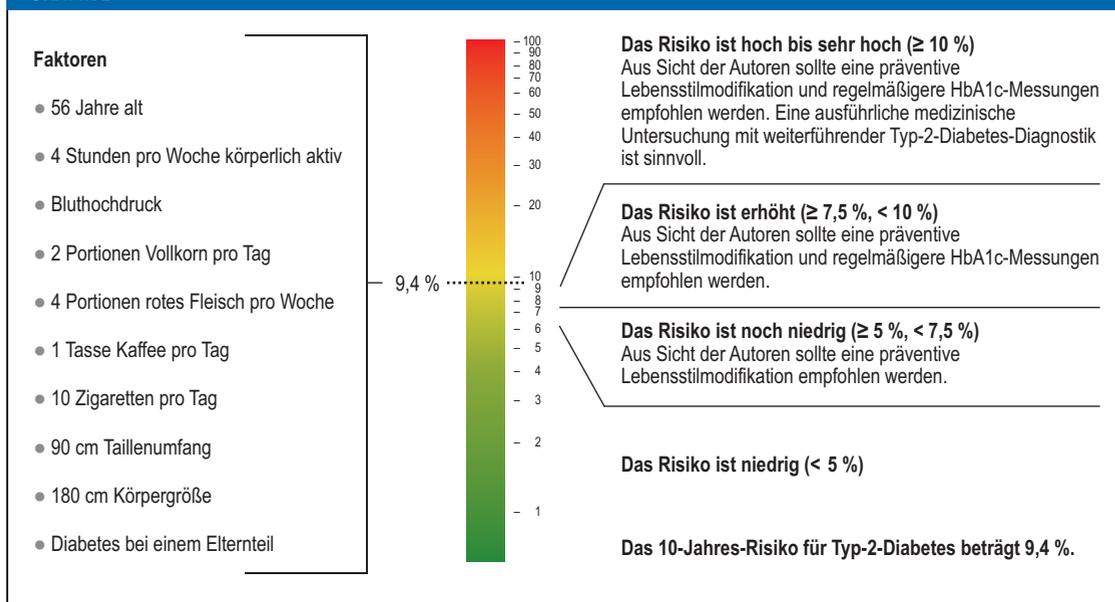
kalibrierung war die Vorhersage in der BGS98-Kohorte sehr präzise.

In vorangegangenen Arbeiten lag die Diskriminierung des 5-Jahres-DRT trotz des begrenzteren Vorhersagezeitraums in EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte nur leicht über oder sogar unter den hier entwickelten Modellen zur 10-Jahres-Vorhersage für den nichtklinischen Score (exemplarisch EPIC-Potsdam C-Index, 95%-KI: 0,83 [0,81; 0,84]), die vereinfachte Fragebogen-Version (0,83) und die HbA1c-Erweiterung (0,87 [0,81; 0,92]) (1–4). Konsistent mit Ergebnissen dieser Untersuchung wurde bedingt durch die größere Altersspanne in der BGS98-Kohorte auch in den vorangegangenen Arbeiten zum 5-Jahres-Risiko eine etwas höhere Diskriminierungsgüte in der BGS98-Kohorte (18–79 Jahre) als in EPIC-Potsdam (35–65 Jahre) festgestellt (11). Ähnlich wie in dieser Untersuchung zeigte die Bestimmung der Kalibrierung in vorangegangenen

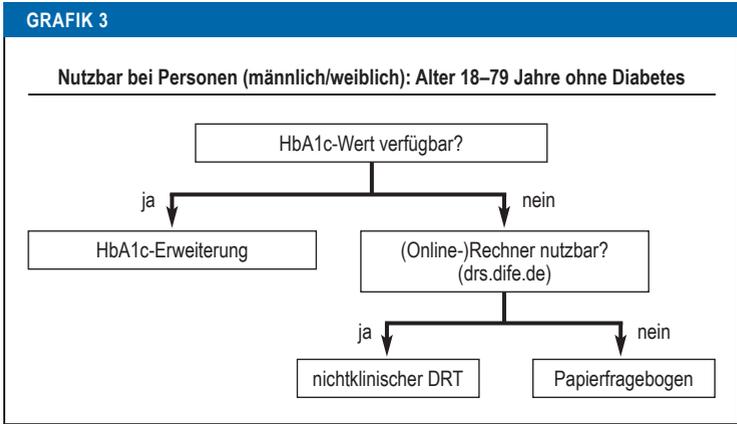
Arbeiten zum 5-Jahres-DRT ebenfalls eine leichte Risiko-Überschätzung in der BGS98-Kohorte und der MONICA/KORA-Studie (2, 3, 11). Dies könnte auf tatsächliche Unterschiede in den Inzidenzraten oder auf unterschiedliche Erhebungsmethoden zur Identifikation der T2D-Fälle zurückzuführen sein.

Verschiedene Aspekte dieser Arbeit sind hervorzuheben. Äquivalent zum 5-Jahres-DRT wurden drei Modellversionen entwickelt – der nichtklinische DRT, die vereinfachte Fragebogen-Version und die HbA1c-Erweiterung (Entscheidungsbaum *Grafik 3*). Diese decken ein breites Anwendungsspektrum zur Vorhersage des 10-Jahres-Risikos ab. Sie können im klinischen Alltag bei Vorsorgeuntersuchungen, zur Selbstinformation, wenn klinische Parameter nicht verfügbar sind, und auf Public Health-Ebene in Aufklärungskampagnen sowie möglicherweise populationsweiten Screeningverfahren verwendet werden. Bei Letzterem besteht äquivalent zum 5-Jahres-DRT

GRAFIK 2



Beispiel einer individuellen Risikovorhersage und Konzept einer Umsetzung als Bewertungsinstrument anhand der untersuchten Risiko-Cut-off-Werte mit möglichen Empfehlungen aus Sicht der Autorinnen und Autoren. Beispielberechnung des Risikos anhand der dargestellten Risikoparameter unter *eErgebnisse 3*



Entscheidungsbaum zur situationsabhängigen Auswahl der zu nutzenden DRT-Version.
DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test; HbA1c, Hämoglobin A1c

die Möglichkeit für mehrstufige Screening-Verfahren. Die nichtklinischen Versionen können im ersten Schritt für eine zeit- und ressourcensparende initiale Risikoabschätzung basierend auf nichtinvasiven und leicht zu erhebenden Parametern genutzt werden. Dafür empfehlen wir bei Verfügbarkeit digitaler Geräte zur Risikoberechnung das volle nichtklinische DRT-Modell, da trotz der vergleichbaren sehr guten Vorhersagegüte nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Kategorisierung der kontinuierlichen Vorhersageparameter für die vereinfachte Fragebogen-Version zu einem Informationsverlust führt. Im zweiten Schritt kann unter Berücksichtigung der HbA1c-Messung eine noch präzisere Risikovorhersage erfolgen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt Risiko-Scores, unter anderem den 5-Jahres-DRT, zum primären T2D-Screening als Indikatoren zur Blutzuckerbestimmung im Kontext der Diagnostik (12). Trotzdem gibt es darüber hinaus unseres Wissens nach keine übergeordnete Präventionsstrategie, die von Fachgesellschaften herausgegeben wurde und abhängig vom vorhergesagten individuellen Risiko systematisch, evidenzbasiert und frühzeitig Präventionsmaßnahmen wie Lebensstilinterventionen zur Risikosenkung vorsieht.

Unseres Wissens nach handelt es sich bei den hier vorgestellten Modellen um die ersten zur Vorhersage des 10-Jahres-Risikos für T2D, die explizit in einer deutschen Stichprobe entwickelt wurden. Überschneidungen der Prädiktoren mit einem extern validierten Herz-Kreislauf-Erkrankungs(HKE)-Risiko-Test zur Schätzung des 10-Jahres-Risikos vereinfachen die simultane Berechnung des individuellen T2D- und HKE-Risikos (9). Das bestehende DRT-Online-Tool (nichtklinischer DRT) (13) und die Papierfragebögen (vereinfachte Papierfragebogen-Version und HbA1c-Erweiterung) werden bereits zur Vorhersage des 10-Jahres-Risikos in einer deutschen und englischen Version angepasst, um die Modelle unkompliziert und praxisnah anwenden zu können.

Die durchgeführte Arbeit hat einige Stärken. Die Vorhersagemodelle wurden in einer populationsbasierten prospektiven Studie entwickelt, dem methodisch bevorzugten Studiendesign zur Modell-Entwicklung (14). Zusätzlich wurden die Modelle zweifach extern validiert: in einer umfangreichen populationsbasierten Beobachtungsstudie (EPIC-Heidelberg) und in einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe (BGS98-Kohorte). Die verwendeten Studien haben eine relevante Stichprobengröße und die aufwendige ärztliche Verifizierung der Diabetes-Fälle in den EPIC-Stichproben reduziert den Anteil falsch-positiver Diagnosen auf ein Minimum.

- Die Untersuchung hat allerdings auch Schwächen. Die Datenerhebung zwischen den EPIC-Kohorten und der BGS98-Kohorte wich leicht voneinander ab, zum Beispiel hinsichtlich der Skalierung der Angaben zur körperlichen Aktivität und der Identifikation der Diabetesneuerkrankungen. Die trotzdem sehr gute Vorhersagegüte in der BGS98-Kohorte deutet aber darauf hin, dass die Modelle relativ robust gegen leichte Abweichungen in der Datenerhebung sind.
- Der Anteil der fehlenden Werte war aufgrund des Fall-Kohorten-Designs hinsichtlich der Biomarkermessungen in den EPIC-Populationen relativ hoch. Eine vorangegangene Arbeit zeigte jedoch, dass multiple Imputation ein valider Ansatz ist, um fehlende Werte zur Risiko-Vorhersage zu schätzen (15).
- Das familiäre Diabetesaufkommen wurde in der BGS98-Kohorte nur bezüglich der Eltern dokumentiert und in den EPIC-Stichproben erst zur fünften Nachbeobachtung erhoben, wodurch der Anteil erkrankter Angehöriger zur Eingangsuntersuchung möglicherweise leicht überschätzt wird.
- Die Wiederteilnahmerate von BGS98-Teilnehmenden war in DEGS mit 62 % moderat. Trotz eines analytischen Gewichtungsfaktors (16) kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden (8).
- Der PPW war abhängig von den untersuchten Cut-off-Werten relativ niedrig. Eine vorangegangene Studie zum 5-Jahres-DRT konnte allerdings zeigen, dass Lebensstilinterventionen selbst bei niedrigen Risiko-Schwellenwerten aus gesundheitsökonomischer Sicht Kosten-Nutzen-effizient sind (17). Äquivalente Kosten-Nutzen-Analysen zum 10-Jahres-DRT werden benötigt, um ideale Interventionsgrenzwerte zu bestimmen.
- Das Ziel dieser Arbeit war, den DRT-Vorhersagezeitraum zu verlängern. Zusätzliche möglicherweise informative Vorhersageparameter wurden nicht untersucht.
- Die Modelle, wie auch andere T2D-Scores, schätzen das Risiko einer T2D-Diagnose und nicht den vorangegangenen Erkrankungsbeginn (18).

Schlussfolgerungen

Die entwickelten DRT-Versionen zur Vorhersage des 10-Jahres-T2D-Risikos (*Grafik 3*) ermöglichen eine evidenzbasierte und präzise individuelle Risikoabschätzung für verschiedene Anwendungsbereiche. Sie können bei Personen ohne Typ-2- oder Typ-1-Diabetes im Alter von 18 bis 79 Jahren beispielsweise in einer Vorsorgeuntersuchung eingesetzt werden. Dadurch können Personen mit erhöhtem Risiko, die von präventiven Lebensstilinterventionen zur Vermeidung oder Verzögerung einer T2D-Erkrankung profitieren könnten, identifiziert werden.

Funding

Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Wissenschaft [01 EA 9401], die Europäische Union [SOC 95201408 05F02, SOC 98200769 05F02], die Deutsche Krebshilfe [70-2488-Ha I], das Bundesministerium für Bildung und Forschung [01ER0808; 01ER0809] und das Land Brandenburg durch das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung [82DZD00302] und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ). Die Studien BGS98 und DEGS1 wurden finanziert und unterstützt durch das Bundesministerium für Gesundheit und das Robert Koch-Institut [GE20190305].

Interessenkonflikt

Prof. Fritsche erhielt Vortragshonorare von Sanofi, Novo Nordisk, Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim.

Die anderen Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 14.02.2022, revidierte Fassung angenommen: 30.06.2022

Literatur

- Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al.: An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 510–5.
- Muhlenbruch K, Ludwig T, Jeppesen C, et al.: Update of the German Diabetes Risk Score and external validation in the German MONICA/KORA study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 459–66.
- Muhlenbruch K, Paprott R, Joost HG, Boeing H, Heidemann C, Schulze MB: 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; 6: e000524.
- Schulze MB, Holmberg C, Hoffmann K, Boeing H, Joost HG: Kurzfragebogen zur Bestimmung des Diabetesrisikos auf Grundlage des Deutschen Diabetes-Risiko-Scores. *Ernährungs Umschau* 2007; 54: 698–703.
- Boeing H, Korfmann A, Bergmann MM: Recruitment procedures of EPIC-Germany. *European Investigation into Cancer and Nutrition. Ann Nutr Metab* 1999; 43: 205–15.
- Bergmann MM, Bussas U, Boeing H: Follow-up procedures in EPIC-Germany—data quality aspects. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Ann Nutr Metab* 1999; 43: 225–34.
- Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gößwald A, et al.: German health interview and examination survey for adults (DEGS)—design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 2012; 12: 730.
- Heidemann C, Niemann H, Paprott R, Du Y, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Residential traffic and incidence of Type 2 diabetes: the German Health Interview and Examination Surveys. *Diabet Med* 2014; 31: 1269–76.
- Schiborn C, Kühn T, Muhlenbruch K, et al.: A newly developed and externally validated non-clinical score accurately predicts 10-year cardiovascular disease risk in the general adult population. *Sci Rep* 2021; 11: 19609.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.
- Paprott R, Muhlenbruch K, Mensink GB, et al.: Validation of the German Diabetes Risk Score among the general adult population: findings from the German Health Interview and Examination Surveys. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4: e000280.
- Schleicher E, Gerdas C, Petersmann A, et al.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021; 16: 110–8.

- Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke: DIFE – DEUTSCHER DIABETES-RISIKO-TEST. drs.dife.de (last accessed on 4 August 2022).
- Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al.: Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* 2012; 98: 683–90.
- Muhlenbruch K, Kuxhaus O, di Giuseppe R, Boeing H, Weikert C, Schulze MB: Multiple imputation was a valid approach to estimate absolute risk from a prediction model based on case-cohort data. *J Clin Epidemiol* 2017; 84: 130–41.
- Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, et al.: Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2013; 56: 620–30.
- Muhlenbruch 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: 447–54.
- Porta M, Curletto G, Cipullo D, et al.: Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care* 2014; 37: 1668–74.

Anschrift für die Verfasser

Dr. rer. nat. Catarina Schiborn
Abteilung Molekulare Epidemiologie
Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE)
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal
catarina.schiborn@dife.de

Zitierweise

Schiborn C, Paprott R, Heidemann C, Kühn T, Fritsche A, Kaaks R, Schulze MB: German diabetes risk score for the determination of the individual type 2 diabetes risk—10-year prediction and external validations. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 651–7.
DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0268

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
eMethodenteile, eErgebnisteile:
www.aerzteblatt.de/m2022.0268 oder über QR-Code



Welche Artikel wir suchen ...

Beim Deutschen Ärzteblatt freuen wir uns besonders über folgende Arten von Manuskripten für den wissenschaftlichen Teil:

- klassische narrative Übersichtsarbeiten
- große epidemiologische Studien, Langzeitbeobachtungen und Registerstudien
- randomisierte Studien
- systematische Übersichten und Metaanalysen.

Im Mittelpunkt aller Manuskripte sollen klinisch relevante Themen stehen, die für das breite Publikum des Deutschen Ärzteblattes von Interesse sind.

Wir empfehlen Autorinnen und Autoren, uns strukturierte, faktenbasierte Zusammenfassungen (Abstracts) von geplanten Manuskripten zu senden. Auf diese Weise können wir die Eignung eines Artikelangebotes vorläufig einschätzen und eine Rückmeldung geben.

Bitte richten Sie bei Interesse Ihre E-Mail an: medwiss@aerzteblatt.de

Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion des Deutschen Ärzteblattes

1 **Supplement eMethoden**

2 **Der DIfE - Deutscher Diabetes-Risiko-Test zur Bestimmung des**
3 **individuellen Typ-2-Diabetes Risikos: 10-Jahres Vorhersage und externe**
4 **Validierungen**

5 Catarina Schiborn, Dr. rer. nat. ^{1,2}, Rebecca Paprott, Dr. oec. troph. ³, Christin Heidemann,
6 DrPH ³, Tilman Kühn, PD Dr. sc. hum. ^{4,5}, Andreas Fritsche, Prof. Dr. med. ^{2,6,7}, Rudolf
7 Kaaks, Prof. PhD ⁴, Matthias B. Schulze, Prof. DrPH ^{1,2,8}

8 **Affiliationen:**

9 ¹ Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-
10 Rehbrücke (DIfE), Nuthetal, Deutschland.

11 ² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD).

12 ³ Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin,
13 Deutschland.

14 ⁴ Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ),
15 Heidelberg, Deutschland.

16 ⁵ Institute for Global Food Security, Queen's University Belfast, Belfast, Vereinigtes
17 Königreich.

18 ⁶ Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland.

19 ⁷ Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen der Helmholtz Zentrums
20 München and der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland.

21 ⁸ Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Nuthetal, Deutschland.

22

23 **Korrespondenzadresse:**

24 Catarina Schiborn

25 Abteilung Molekulare Epidemiologie

26 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)

27 Arthur-Scheunert-Allee 114-116

28 14558 Nuthetal, Deutschland

29 Tel: +49 33200 88 2526

30 Fax: +49 33200 88 2437

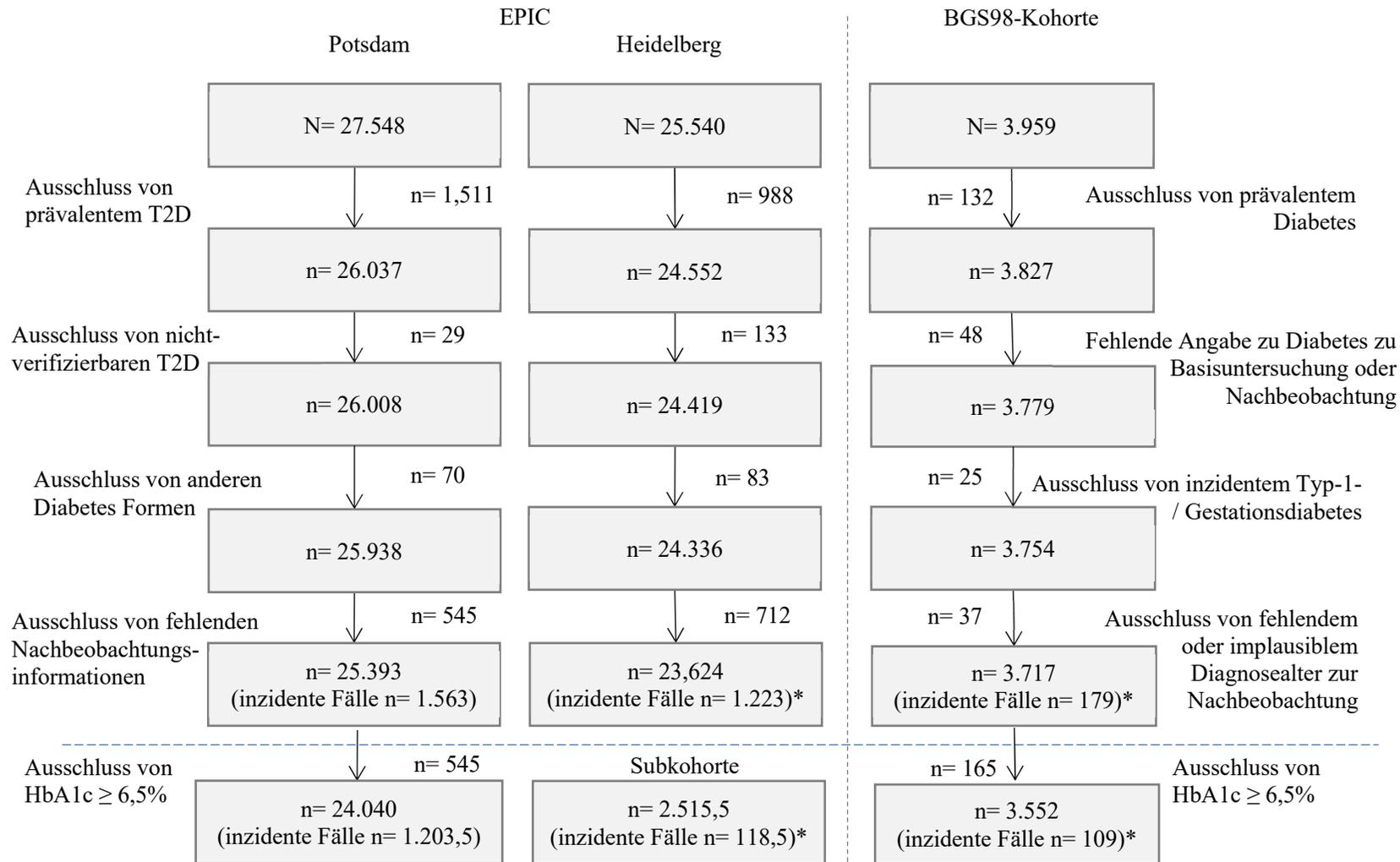
31 Mail: catarina.schiborn@dife.de

32

33 **eMethoden 1: Studienpopulationen und Erhebung der Prädiktoren**

34 EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg sind als die beiden in Deutschland gelegenen Zentren Teil
35 der europaweiten EPIC-Studie. Die Rekrutierung in den Regionen Potsdam und Heidelberg
36 erfolgte über eine zufällige Auswahl von Personen, die das Alterskriterium erfüllten, anhand
37 lokaler Melderegister. Zur Basisuntersuchung wurden umfangreiche Datenmengen anhand
38 einer persönlichen Befragung, körperlichen Untersuchung und mithilfe von Fragebögen
39 gesammelt. Informationen zum Rauchverhalten, zu prävalenten Erkrankungen und der
40 Einnahme von Medikamenten als Selbstangaben mit Fragebögen erfasst. Die tägliche
41 Aufnahme von Lebensmitteln wurde basierend auf semi-quantitativen Food Frequency
42 Questionnaires (FFQ) mit Abbildungen zu Portionsgrößen geschätzt, zu Lebensmittelgruppen
43 zusammengefasst (e1) und in Portionen pro Tag übersetzt. Taillenumfang und Körpergröße
44 wurden zur Basisuntersuchung von geschultem Personal gemessen. Die HbA1c-Messungen
45 erfolgten in EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg in etablierten Subkohorten bestehend aus
46 einer zufällig gezogenen Stichprobe von Personen (EPIC-Potsdam n=2.500, EPIC-Heidelberg
47 n=2.739). In EPIC-Potsdam wurden die HbA1c-Werte zusätzlich für Personen mit inzidentem
48 Typ-2-Diabetes (T2D) (identifiziert bis zum 31. August 2005) und Personen mit inzidenten
49 Myokardinfarkten, Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (identifiziert bis
50 zum 30. November 2006) gemessen. Die familiäre Vorgeschichte zu T2D wurde im fünften
51 Follow-up mit Fragebögen erfasst und zu elterlichen und geschwisterlichen T2D-Erkrankungen
52 zusammengefasst. Während der Nachbeobachtungszeit wurden Teilnehmende alle 2-3 Jahre
53 durch Zusenden von Fragebögen und ggf. Telefonanrufe aktiv kontaktiert und passive
54 Informationsquellen wie Registerdaten oder Informationen von Totenscheinen wurden genutzt
55 (6). Die Teilnahmeraten lagen zwischen 90 und 96% pro Nachbeobachtungsintervall (e2).

56 Die Erhebung der Prädiktoren in der BGS98-Kohorte zur Basisuntersuchung wurde bereits
57 ausführlich beschrieben (11). Zusammengefasst wurden das Rauchverhalten und die
58 körperliche Aktivität als Selbstangaben mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst.
59 Die Lebensmittelverzehrshäufigkeiten wurden mithilfe eines FFQ ermittelt und zur Schätzung
60 der täglichen Aufnahmemenge mit den dokumentierten Verzehrsmengen aus einer
61 Unterstichprobe des Ernährungssurvey-Moduls kombiniert. Der Taillenumfang und die
62 Körpergröße wurden von geschultem Personal gemessen. Ärztliche Hypertonie-Diagnosen zur
63 Basisuntersuchung und T2D-Diagnosen der Eltern (in DEGS1) wurden mit standardisierten
64 computergestützten ärztlichen Interviews erhoben. Diabetesdiagnosen bei Geschwistern
65 wurden nicht dokumentiert, sondern basierend auf der entsprechenden Prävalenz in EPIC-
66 Potsdam (5,1%) als Konstante in der BGS98-Kohorte imputiert (2, 11). HbA1c-Messungen in
67 Vollblutproben aller BGS98-Teilnehmenden erfolgten im Epidemiologischen Zentrallabor des
68 Robert Koch-Institutes. Die Teilnahmerate von BGS98-Teilnehmenden in DEGS1 betrug 62%.
69



70 * Innerhalb von 10 Jahren Nachbeobachtungszeit

71 eMethoden 2 Ausschlüsse in EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte.

eMethoden 3: Identifizierung von inzidenten T2D-Fällen in der BGS98-Kohorte

T2D-Erkrankungen wurden durch den Ausschluss von Typ-1- und Gestationsdiabetesfällen, die anhand von zusätzlich erfassten Informationen definiert wurden (Typ-1-Diabetes: Alter bei Diagnose < 30 Jahre, Insulinbehandlung unmittelbar nach Diagnosestellung und aktuell; Gestationsdiabetes: Diagnose in der Schwangerschaft, keine aktuelle Antidiabetikaeinnahme, kein Bestehen des Diabetes in den letzten 12 Monaten), identifiziert (8).

eMethoden 4: Multiple Imputation

Um fehlende Werte der Eingangsuntersuchung in EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg (HbA1c nur in der Subkohorte imputiert) zu schätzen, wurde eine multiple Imputation (multiple imputation by chained equations; Anzahl Imputationen $m=10$) angewendet. Parameter aus den Bereichen Ernährung, körperliche Aktivität, Bildung, Medikamenteneinnahme, prävalente kardiometabolische Erkrankungen, Alkoholkonsum, Rauchstatus, Anthropometrie, Familienanamnese zu T2D und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und gemessene Biomarker kamen als unabhängige Variablen für das Imputationsmodell in Frage, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten (1) erklären das Muster der fehlenden Werte (2) erklären Varianz in den fehlenden Werten (3) sind zu $r \geq 0,2$ oder $r \leq -0,2$ mit fehlenden Parametern korreliert. Außerdem wurden alle analysierten Endpunkte in die Imputationsmodelle eingeschlossen. Anstelle der Nachbeobachtungszeit wurde der Nelson-Aalen Schätzer verwendet (e3). Kontinuierliche Parameter wurden vor der Imputation BoxCox-transformiert, um sie einer Normalverteilung anzunähern und wurden anhand des predictive mean matching ($k=5$) imputiert (e4, e5). Die β -Schätzer der Cox-Regression und die berechneten mittleren Score-Punkte aller Teilnehmenden in den imputierten Datensätzen wurden mithilfe der Rubin-Regeln zusammengefasst (e6), das Überlebensfunktion („survival function“) zum Zeitpunkt 10 Jahre S_0 wurde nach komplementärer log-log-Transformation zusammengefasst. Die Parameter der Vorhersagegüte und deren Konfidenzintervalle wurden in den imputierten Datensätzen einzeln berechnet und durch den entsprechenden Median zusammengefasst.

In der BGS98-Kohorte wurden fehlende Werte der Prädiktoren des DRT ebenfalls mithilfe multipler Imputation (multiple imputation by chained equations; $m=10$) geschätzt. In dem Imputationsmodell wurden Modellparameter wie der Endpunkt (inzidenter Diabetes), die Vorhersageparameter des DRT und Hilfsvariablen eingeschlossen. Um das Design der BGS98-Kohorte zu berücksichtigen, wurden außerdem eine Cluster-Variable für das Survey-Design und ein Gewichtungsfaktor für die Unterschiede zwischen den Survey-Teilnehmenden und der Allgemeinbevölkerung ergänzt (17). Das Zusammenfassen der Ergebnisse erfolgte wie für EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg beschrieben unter zusätzlicher Berücksichtigung der Cluster- und Gewichtungsvariable.

eMethoden 5: Modellanpassungen und Diskriminierung

Modellanpassungen

Für die Modellanpassung durch die Gewichtung der bisherigen Score-Punkte wurde die Summe der Score-Punkte des 5-Jahres-DRT (Berechnung: eInformation 5) mithilfe eines Regressionskoeffizienten (β_i) gewichtet, die durchschnittlichen Score-Punkte ($\sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i$) neu berechnet und die Überlebensfunktion („survival function“, beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine T2D-Diagnose nicht bis zum Zeitpunkt 10 Jahre eingetreten ist) S_0 zum Zeitpunkt von 10 Jahren Nachbeobachtungszeit mit der Breslow-Methode neu geschätzt (e7, e8).

<i>Kovariaten</i>	<i>Skala</i>	<i>Modellierung</i>
Summe der Score-Punkte des 5-Jahres-DRT	kontinuierlich	linear

Für die Modellanpassung durch eine Neuschätzung wurde das gesamte Modell neu geschätzt einschließlich der Regressionskoeffizienten (β_i) für jeden einzelnen DRT-Prädiktor, der Überlebensfunktion („survival function“) S_0 zum Zeitpunkt von 10 Jahren und der durchschnittlichen Score-Punkte ($\sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i$).

<i>Kovariaten</i>	<i>Skala und Modellierung</i>
Alter zur Basisuntersuchung [Jahre]	kontinuierlich linear
Taillenumfang [cm]	kontinuierlich linear
Sport, Radfahren, Gärtnern [h/Woche]	kontinuierlich linear
Ehemaliges Rauchen (< 20 /Tag)	binär
Ehemaliges Rauchen (≥ 20 /Tag)	binär
Rauchen (< 20 /Tag)	binär
Rauchen (≥ 20 /Tag)	binär
Ein Elternteil mit T2D	binär
Beide Elternteile mit T2D	binär
Mind. 1 Geschwisterkind mit T2D	binär
Selbstangabe Hypertonie	binär
Vollkornbrot und Müsli [50g Portion/Tag]	kontinuierlich linear
Kaffee [150g Tasse/Tag]	kontinuierlich linear
Rotes Fleisch [150g Portion/Tag]	kontinuierlich linear
HbA1c [%]	kontinuierlich linear

Die Regressionskoeffizienten (β_i) wurden durch Cox Proportional Hazards Regression geschätzt, gerundet und mit 100 multipliziert. Die individuellen absoluten Risiken der folgenden 10 Jahre wurden mit der folgenden Gleichung einschließlich der Überlebensfunktion („survival function“) S_0 zum Zeitpunkt von 10 Jahren und den durchschnittlichen Score-Punkten $\sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i$ berechnet (e7, e9).

$$\hat{p} = 1 - S_0(t)^{\exp((\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i)/100)}$$

Für die HbA1c-Erweiterung wurde ebenfalls die Summe der Score-Punkte des 5-Jahres-DRT (Berechnung: eInformation 5) und der HbA1c-Wert mithilfe von Regressionskoeffizienten (β_i) gewichtet, die durchschnittlichen Score-Punkte ($\sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i$) neu berechnet und die Überlebensfunktion (,survival function‘) S_0 zum Zeitpunkt von 10 Jahren Nachbeobachtungszeit mit der Breslow-Methode neu geschätzt (e7, e8).

<i>Kovariaten</i>	<i>Skala und Modellierung</i>
Summe der Score-Punkte des 5-Jahres-DRT	kontinuierlich linear
HbA1c-Wert [%]	kontinuierlich linear

Diskriminierung: Berechnung C-index in EPIC-Potsdam und EPIC-Heidelberg und ROC-AUC in der BGS98-Kohorte

Für die Berechnung des C-Index wurde ein Bootstrap-Sampling durchgeführt, bei dem die Stichprobe in 10 zufällige Untereinheiten unterteilt wird (Pencina and D'Agostino, 2004, Cook). Die Berechnung der ROC-AUC in der BGS98-Kohorte entspricht in diesem Fall dem C-Index. Die Schätzung der 95%-Konfidenzintervalle (95%KI) erfolgte durch ein Bootstrap-Verfahren (B=1000), bei dem die individuellen Punkte der Stichproben gezogen wurden, gefolgt von einer Imputation (m=1)(e10). Das 2,5% und 97,5% Perzentil wurden als Grenzen des Konfidenzintervalls genutzt.

Referenzen

- e1. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H: Dietary patterns and their association with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam study. *British Journal of Nutrition* 2007; 85: 363-73.
- e2. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H: Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 84: 427-33.
- e3. White IR, Royston P, Wood AM: Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in medicine* 2011; 30: 377-99.
- e4. Osborne J: Improving your data transformations: Applying the Box-Cox transformation Practical Assessment, Research & Evaluation 2010; 15: 1-9.
- e5. Schenker N, Taylor JMG: Partially parametric techniques for multiple imputation. *Computational Statistics & Data Analysis* 1996; 22: 425-46.
- e6. Rubin DB: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*: Wiley; 2004.
- e7. Cox DR: Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1972; 34: 187-220.
- e8. Breslow NE: Discussion of Professor Cox's paper. *J Royal Stat Soc B* 1972; 34: 216-7.
- e9. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al.: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
- e10. Wahl S, Boulesteix AL, Zierer A, Thorand B, Avan de Wiel M: Assessment of predictive performance in incomplete data by combining internal validation and multiple imputation. *BMC medical research methodology* 2016; 16: 144.

1 **Supplement eErgebnisse**

2 **Der DIfE - Deutscher Diabetes-Risiko-Test zur Bestimmung des**
3 **individuellen Typ-2-Diabetes Risikos: 10-Jahres-Vorhersage und externe**
4 **Validierungen**

5 Catarina Schiborn, Dr. rer. nat. ^{1,2}, Rebecca Paprott, Dr. oec. troph. ³, Christin Heidemann,
6 DrPH ³, Tilman Kühn, PD Dr. sc. hum. ^{4,5}, Andreas Fritsche, Prof. Dr. med. ^{2,6,7}, Rudolf
7 Kaaks, Prof. PhD ⁴, Matthias B. Schulze, Prof. DrPH ^{1,2,8}

8 **Affiliationen:**

9 ¹ Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-
10 Rehbrücke (DIfE), Nuthetal, Deutschland.

11 ² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD).

12 ³ Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin,
13 Deutschland.

14 ⁴ Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ),
15 Heidelberg, Deutschland.

16 ⁵ Institute for Global Food Security, Queen's University Belfast, Belfast, Vereinigtes
17 Königreich.

18 ⁶ Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland.

19 ⁷ Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen der Helmholtz Zentrums
20 München and der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland.

21 ⁸ Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Nuthetal, Deutschland.

22

23 **Korrespondenzadresse:**

24 Catarina Schiborn

25 Abteilung Molekulare Epidemiologie

26 Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)

27 Arthur-Scheunert-Allee 114-116

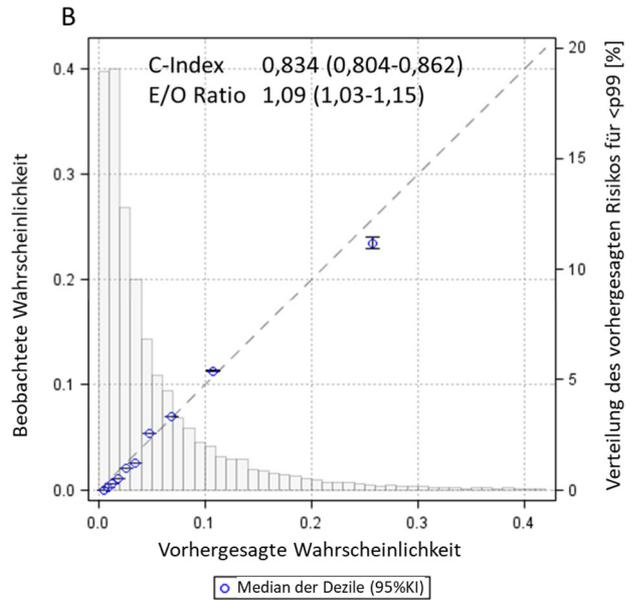
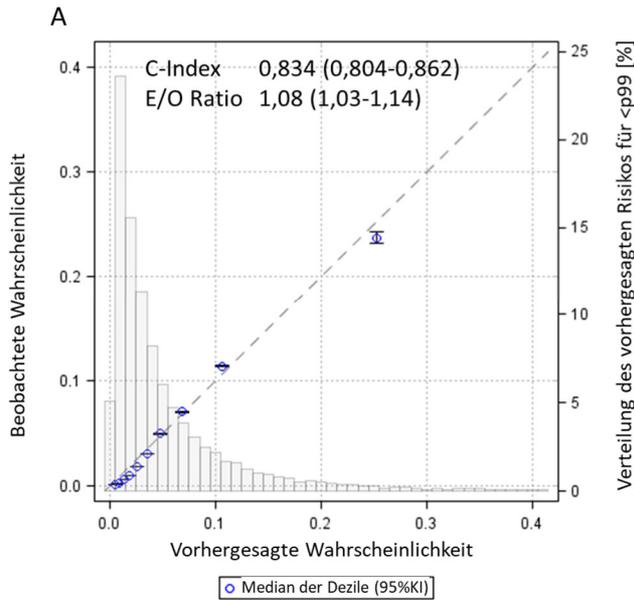
28 14558 Nuthetal, Deutschland

29 Tel: +49 33200 88 2526

30 Fax: +49 33200 88 2437

31 Mail: catarina.schiborn@dife.de

32



33

34 **eErgebnisse 1 Vergleich der Vorhersagegüte des (A) gewichteten DRT-Modells**
 35 **(Modellierung der bisherigen DRT Score-Punkte als Variable) und des (B) neu**
 36 **geschätzten DRT Modells (Modellierung der einzelnen DRT-Prädiktoren).**

37 Kalibrierung dargestellt als Verhältnis von erwarteten zu beobachteten Fällen (E/O Ratio) und
 38 Kalibrierungsdiagramm pro Dezil des vorhergesagten Risikos und 95%Konfidenzintervalle
 39 (95%KI). Die Verteilung des vorhergesagten Risikos bis zum 99. Perzentil (p) ist im
 40 Hintergrund dargestellt. Diskriminierung beschrieben als C-Index und 95%KI.

41 DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test

42

43 **eErgebnisse 2: Berechnung der absoluten 10-Jahres-Risiken anhand des nicht-klinischen**
44 **Deutschen Diabetes-Risiko-Tests (DRT), der vereinfachten Papierfragebogen-Version**
45 **und der HbA1c-Erweiterung.**

46 Nicht-klinischer Score:

47 DRT-Punkte = 5,1×Alter [Jahre]
48 -2,7×Körpergröße [cm]
49 +7,6×Taillenumfang [cm]
50 +47×Selbstangabe Hypertonie
51 -2×Körperliche Aktivität [h/Woche]
52 +15×ehemaliger Raucher [<20/Tag]
53 +45×ehemaliger Raucher [≥20/Tag]
54 +23×Raucher [<20/Tag]
55 +77×Raucher [≥20/Tag]
56 -7×Verzehr von Vollkornbrot und Müsli [50g/Tag]
57 -5×Verzehr von Kaffee [150g/Tag]
58 +55×Verzehr von rotem Fleisch [150g/Tag]
59 +56×ein Elternteil mit T2D
60 +106×beide Elternteile mit T2D
61 +48×mindestens ein Geschwisterkind mit T2D

62 $P(\text{Diabetes, 10 Jahre})_{\text{Nicht-klinischer DRT}} = 1 - 0,96881^{\exp\left(\frac{(0,8688 * \text{DRT-Punkte}) - 419,527}{100}\right)}$

63

64 Vereinfachte Papierfragebogen-Version:

65 Die auf einer vorangegangenen Arbeit basierenden Punkte der entsprechenden Prädiktoren
 66 werden aufsummiert und mithilfe einer Formel ^a bzw. Skala in absolute Risiken übersetzt (4).

Punkte		Punkte		Punkte	
<i>Alter [Jahre]</i>					
<35	0	50-54	10	70-74	22
35-39	1	55-59	13	≥ 75	25
40-44	4	60-64	16		
45-49	7	65-69	19		
<i>Körperliche Aktivität [mindestens 5 Stunden/Woche]</i>					
Nein	1	Ja	0		
<i>Jemals Bluthochdruck diagnostiziert</i>					
Nein	0	Ja	5		
<i>Täglicher Verzehr von Scheiben Vollkornbrot, -brötchen und Portionen Müsli (1 Portion= 3 Esslöffel)</i>					
0	5	2	3	4	1
1	4	3	2	>4	0
<i>Verzehr von Rind-, Schweine- oder Lammfleisch</i>					
Nie oder selten	0	3-4 mal pro Woche	3	Täglich	6
1-2 mal pro Woche	1	5-6 mal pro Woche	5	Mehrmals täglich	8
<i>Verzehr Kaffee [Tassen/Tag]</i>					
0-1	3	2-5	2	>5	0
<i>Rauchstatus [durchschnittlich Einheiten/Tag]</i>					
Nie geraucht	0	Ehemals <20 Einheiten/Tag	1	Aktuell <20 Einheiten /Tag	2
		Ehemals ≥20 Einheiten /Tag	5	Aktuell ≥20 Einheiten /Tag	8
<i>Körpergröße [cm]</i>					
<152	11	168-175	5	≥192	0
152-159	9	176-183	3		
160-167	7	184-191	1		
<i>Tailenumfang [cm]</i>					
<75	0	90-94	16	110-114	32
75-79	4	95-99	20	115-119	36
80-84	8	100-104	24	≥120	40
85-89	12	105-109	28		
<i>Diabetes-Diagnosen bei Eltern</i>					
Nein oder unbekannt	0	Ein Elternteil	6	Beide Elternteile	11
<i>Diabetes-Diagnosen bei Geschwistern</i>					
Nein oder unbekannt	0	Mindestens ein Geschwisterkind	6		

67 ^a $P(\text{Diabetes}, 10 \text{ Jahre})_{\text{Fragebogen DRT}} = 1 -$
 68 $0,96953 \exp((0,084831 * \text{DRT} - \text{Fragebogenpunkte}) - 3,34441)$

70 HbA1c-Erweiterung:

71 Punkte klinischer DRT= 0,80×DRT-Punkte

72 +134,96×HbA1c [%]

73 $P(\text{Diabetes, 10 Jahre})_{\text{klinischer DRT}} = 1 - 0,97854^{\exp\left(\frac{\text{Punkte klinischer DRT}-1112,63}{100}\right)}$

74

75

76 **eErgebnisse 3: Beispielrechnung für das individuelle 10-Jahres-Risiko für T2D mit dem**
 77 **nicht-klinischen DRT anhand der in Abb.2 dargestellten individuellen Eigenschaften.**

78 Nicht-klinischer Score:

79	DRT-Punkte = 5,1	×	56	(Alter [Jahre])
80	-2,7	×	180	(Körpergröße [cm])
81	+7,6	×	90	(Taillenumfang [cm])
82	+47	×	1	(Selbstangabe Hypertonie)
83	-2	×	4	(Körperliche Aktivität [h/Woche])
84	+15	×	0	(ehemaliger Raucher [<20/Tag])
85	+45	×	0	(ehemaliger Raucher [≥20/Tag])
86	+23	×	1	(Raucher [<20/Tag])
87	+77	×	0	(Raucher [≥20/Tag])
88	-7	×	2	(Verzehr von Vollkornbrot und Müsli [50g/Tag])
89	-5	×	1	(Verzehr von Kaffee [150g/Tag])
90	+55	×	0,57	(Verzehr von rotem Fleisch [150g/Tag])
91	+56	×	1	(ein Elternteil mit T2D)
92	+106	×	0	(beide Elternteile mit T2D)
93	+48	×	0	(mindestens ein Geschwisterkind mit T2D)

94

95 = 613,95 DRT-Punkte

96
$$P(\text{Diabetes, 10 Jahre})_{\text{Nicht-klinischer DRT}} = 1 - 0,96881^{\exp\left(\frac{(0,8688 * 613,95) - 419,527}{100}\right)}$$

97
$$= 0,094 = 9,4 \%$$

98 Das individuelle Risiko für Typ-2-Diabetes der folgenden 10 Jahre beträgt 9,4%.

99

100 **eErgebnisse 4 Diskriminierung der entwickelten Modelle.** Dargestellt als C-Indices und
 101 95%KI des gewichteten DRT, des vereinfachten Papierfragebogens und der HbA1c-
 102 Erweiterung in EPIC-Potsdam, EPIC-Heidelberg und der BGS98-Kohorte.

<i>Modell</i>	<i>C-Index (95%KI)</i>		
	<i>EPIC-Potsdam</i>	<i>EPIC-Heidelberg</i>	<i>BGS98-Kohorte</i>
<i>Nicht-klinischer DRT</i>	0,834 (0,804-0,862)	0,843 (0,811-0,872)	0,851 (0,826-0,877)
Frauen	0,855 (0,811-0,895)	0,875 (0,826-0,917)	0,854 (0,820-0,887)
Männer	0,788 (0,744-0,829)	0,795 (0,751-0,836)	0,863 (0,824-0,896)
Nachbeobachtungszeit ≤ 5 Jahre	0,656 (0,587-0,722)	0,684 (0,586-0,775)	0,872 (0,836-0,904)
Nachbeobachtungszeit > 5 Jahre	0,821 (0,777-0,861)	0,827 (0,786-0,865)	0,815 (0,772-0,852)
<i>Fragebogen</i>	0,837 (0,808-0,865)	0,846 (0,815-0,875)	0,849 (0,822-0,876)
Frauen	0,858 (0,814-0,897)	0,877 (0,828-0,918)	0,850 (0,813-0,886)
Männer	0,791 (0,747-0,832)	0,800 (0,756-0,841)	0,860 (0,820-0,896)
Nachbeobachtungszeit ≤ 5 Jahre	0,658 (0,589-0,724)	0,687 (0,589-0,778)	0,866 (0,830-0,900)
Nachbeobachtungszeit > 5 Jahre	0,823 (0,780-0,863)	0,831 (0,790-0,868)	0,816 (0,772-0,855)
<i>HbA1c-Erweiterung</i>	0,853 (0,819-0,883)	0,862 (0,757-0,943)	0,883 (0,854-0,912)
Frauen	0,869 (0,819-0,911)	0,883 (0,700-0,998)	0,888 (0,847-0,926)
Männer	0,816 (0,768-0,861)	0,829 (0,682-0,942)	0,887 (0,841-0,926)
Nachbeobachtungszeit ≤ 5 Jahre	0,697 (0,609-0,779)	0,694 (0,268-1,000)	0,907 (0,854-0,948)
Nachbeobachtungszeit > 5 Jahre	0,834 (0,788-0,875)	0,836 (0,701-0,939)	0,850 (0,809-0,889)

103 95%KI, 95% Konfidenz Intervall; BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, Deutscher
 104 Diabetes-Risiko-Test; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

105

106

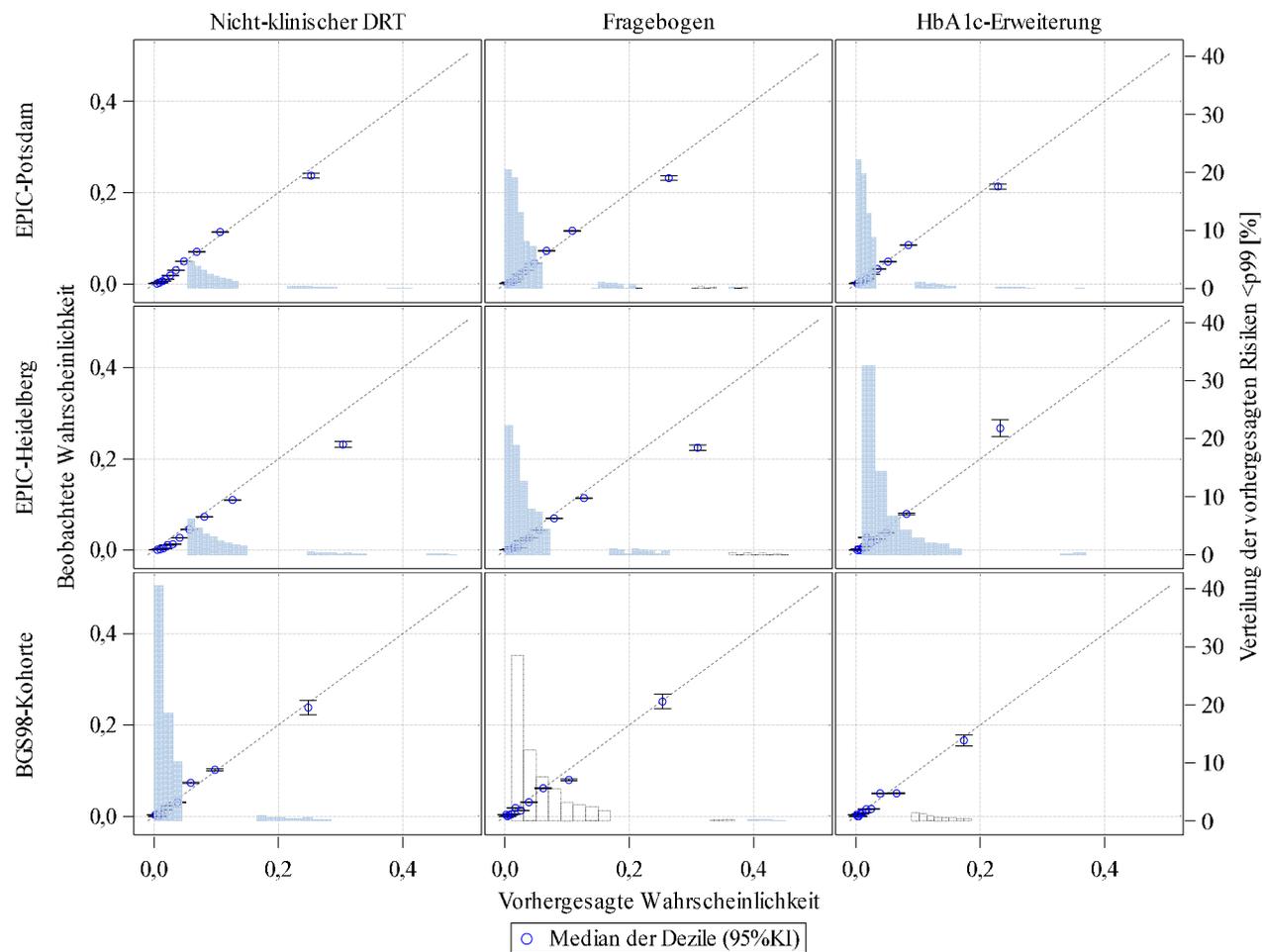
107 **eErgebnisse 5 Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Vorhersagewert (PPV) und**
 108 **negativer prädiktiver Wert (NPV) der entwickelten Modelle.**

	<i>EPIC-Potsdam</i>		<i>EPIC-Heidelberg</i>		<i>BGS98-Kohorte</i>	
	<i>Nicht- klinischer DRT</i>	<i>HbA1c- Erweiteru ng</i>	<i>Nicht- klinischer DRT</i>	<i>HbA1c- Erweiteru ng</i>	<i>Nicht- klinischer DRT</i>	<i>HbA1c- Erweiteru ng</i>
<i>Cut-off: 5%</i>						
Sensitivität [%]	82,0	77,4	87,9	78,3	90,7	88,1
Spezifität [%]	69,1	76,7	63,9	78,4	63,4	70,5
PPV [%]	13,1	12,9	11,7	15,2	11,1	8,6
NPV [%]	98,5	98,7	99,0	98,7	99,3	99,5
<i>Cut-off: 7,5%</i>						
Sensitivität [%]	68,7	66,0	76,2	70,6	84,3	82,9
Spezifität [%]	80,2	85,4	75,9	86,5	72,8	78,5
PPV [%]	16,5	16,5	14,7	20,3	13,6	10,9
NPV [%]	97,8	98,3	98,3	98,4	98,9	99,3
<i>Cut-off: 10%</i>						
Sensitivität [%]	57,5	54,5	64,8	59,2	71,2	79,0
Spezifität [%]	86,5	90,2	83,0	91,1	79,4	83,8
PPV [%]	19,5	19,4	17,2	24,6	14,9	13,4
NPV [%]	97,3	97,8	97,7	97,9	98,2	99,2

109 BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, DiFE - Deutscher Diabetes-Risiko-Test;
 110 EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

111

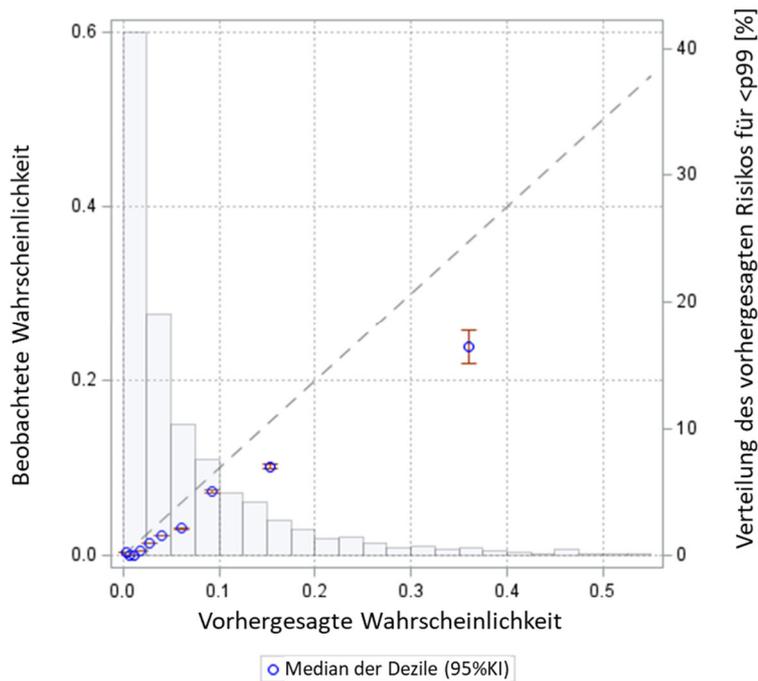
112



113

114 **eErgebnisse 6 Kalibrierung des 10-Jahres-Risikos berechnet mit dem nicht-klinischen Diabetes-Risiko-Test (DRT), dem vereinfachten**
 115 **Fragebogen und der HbA1c-Erweiterung des DRT.** Kalibrierung dargestellt als Kalibrierungsdiagramme pro Dezil des vorhergesagten Risikos
 116 und 95%Konfidenzintervalle (95%KI). Die Verteilungen der vorhergesagten Risiken bis zum 99. Perzentil (p) sind im Hintergrund dargestellt.

117 BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition



118

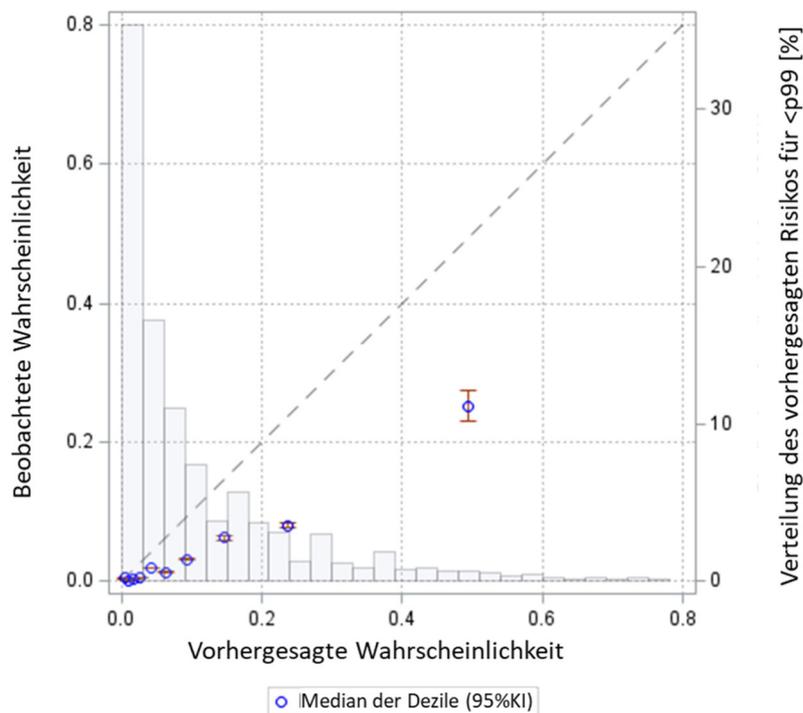
119 **eErgebnisse 7 Kalibrierung des nicht-klinischen DRT in der BGS98-Kohorte (nicht**
 120 **rekalibriert).**

121 Kalibrierung dargestellt als Kalibrierungsdiagramme pro Dezil des vorhergesagten Risikos
 122 und 95%Konfidenzintervalle (95%KI). Die Verteilung des vorhergesagten Risikos bis zum
 123 99. Perzentil (p) ist im Hintergrund dargestellt.

124 BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test

125

126

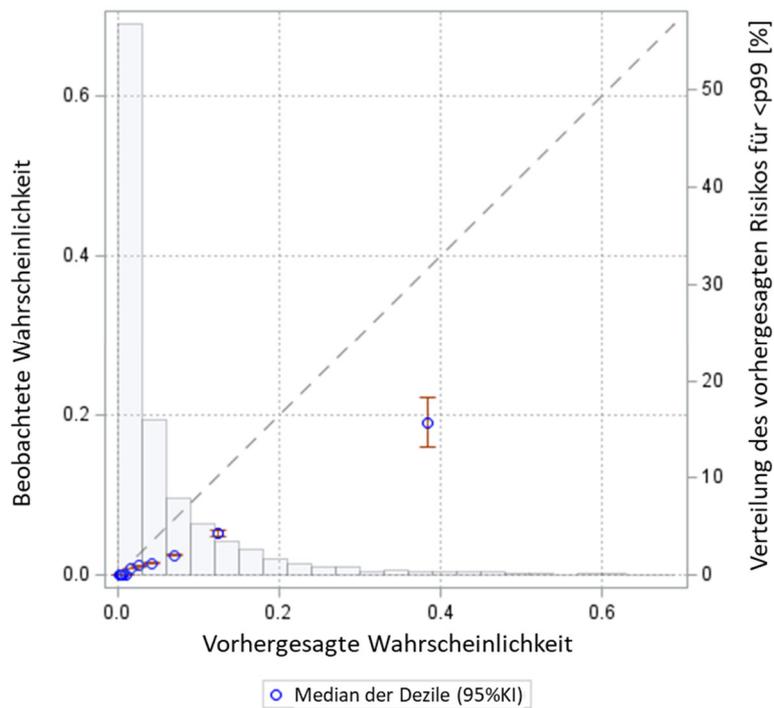


128 **eErgebnisse 8 Kalibrierung der vereinfachten Papierfragebogen Version in der BGS98-**
 129 **Kohorte (nicht rekaliert).**

130 Kalibrierung dargestellt als Kalibrierungsdiagramme pro Dezil des vorhergesagten Risikos
 131 und 95%Konfidenzintervalle (95%KI). Die Verteilung des vorhergesagten Risikos bis zum
 132 99. Perzentil (p) ist im Hintergrund dargestellt.

133 BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test

134



1

136 **eErgebnisse 9 Kalibrierung der HbA1c-Erweiterung in der BGS98-Kohorte (nicht**
 137 **rekalibriert).**

138 Kalibrierung dargestellt als Kalibrierungsdiagramme pro Dezil des vorhergesagten Risikos
 139 und 95%Konfidenzintervalle (95%KI). Die Verteilung des vorhergesagten Risikos bis zum
 140 99. Perzentil (p) ist im Hintergrund dargestellt.

141 BGS98, Bundes-Gesundheitssurvey 1998; DRT, Deutscher Diabetes-Risiko-Test

142