

Innere Medizin 2023 · 64:636–641
<https://doi.org/10.1007/s00108-023-01546-6>
Angenommen: 16. Mai 2023
Online publiziert: 16. Juni 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023

Redaktion

Dagmar Führer-Sakel, Essen
Martin Reincke, München



Prädiabetes als therapeutische Herausforderung in der Inneren Medizin

Konstantinos Kantartzis^{1,2,3} · Andreas Fritsche^{1,2,3} · Andreas L. Birkenfeld^{1,2,3}

¹ Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland

³ Medizinische Klinik, Abteilung Innere Medizin IV, Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Der Begriff Prädiabetes beschreibt einen erhöhten, jedoch noch nicht im diabetischen Bereich liegenden Nüchternblutzuckerspiegel, einen erhöhten Blutzuckerspiegel nach 120 min in einem standardmäßig mit 75 g Glukose durchgeführten oralen Glukosetoleranztest oder beides. In die Definition der American Diabetes Association fließt zusätzlich das glykierte Hämoglobin A (HbA_{1c}) ein. Die Häufigkeit des Prädiabetes nimmt stark zu. Die Progression von einer normalen Glukosetoleranz zu einem Diabetes ist ein kontinuierlicher Vorgang. Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung, deren gleichzeitiges Vorliegen den manifesten Diabetes charakterisiert, sind schon im prädiabetischen Stadium vorhanden. Der Prädiabetes geht mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher; allerdings entwickeln bei Weitem nicht alle Menschen mit Prädiabetes einen Diabetes. Dennoch bleibt allein die Feststellung eines erhöhten Diabetesrisikos insofern relevant, als sie die Ergreifung von Maßnahmen zur Diabetesprävention erfordert. Als effektivste Strategie zur Behandlung des Prädiabetes hat sich eine strukturierte Lebensstilintervention erwiesen. Um deren Effizienz zu erhöhen, sollte sie möglichst ausschließlich denjenigen Menschen zur Verfügung gestellt werden, welche die größten Chancen haben, davon zu profitieren. Dazu müssten Menschen mit Prädiabetes nach ihrem Risikoprofil stratifiziert werden. In einer Population von Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko (Tübinger Diabetes-Familien-Studie) wurde eine Clusteranalyse vorgenommen, die 6 Cluster/Untergruppen ergab. Darunter wurden 3 Hochrisikountergruppen identifiziert. Zwei davon zeigen eine überwiegende Insulinsekretionsstörung bzw. überwiegende Insulinresistenz und ein hohes Diabetes- und kardiovaskuläres Risiko. Die dritte Gruppe weist ein hohes Nephropathierisiko und eine hohe Mortalität, aber ein relativ betrachtet niedrigeres Diabetesrisiko auf. Einen Prädiabetes kann man insgesamt noch nicht gezielt pathophysiologisch orientiert behandeln. Die neue – auf der Pathophysiologie basierende – Einteilung des Prädiabetes eröffnet nun neue Wege für die Diabetesprävention. Aktuell laufende und zukünftige Studien sollen die Annahme bestätigen, dass die Wirksamkeit etablierter bzw. noch nicht etablierter Präventionsmaßnahmen abhängig von der jeweiligen Untergruppe ist.

Schlüsselwörter

Insulinsekretionsstörung · Insulinresistenz · Lebensstilintervention · Risikostratifizierung · Kardiovaskuläres Risiko

In diesem Beitrag

- Definition und Epidemiologie
- Pathophysiologie
- Klinische Relevanz
- Behandlung des Prädiabetes: Diabetesprävention
- Notwendigkeit einer Stratifizierung
- Eine neue Klassifikation des Prädiabetes
- Bedeutung der neuen Clusterklassifizierung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Definition und Epidemiologie

Der Begriff Prädiabetes (oder intermediäre Hyperglykämie) beschreibt einen erhöhten, jedoch noch nicht im diabetischen Bereich liegenden Nüchternblutzuckerspiegel (100–125 mg/dl, „impaired fasting glucose“ [IFG]), einen erhöhten Blutzuckerspiegel nach 120 min in einem standardmäßig mit 75 g Glukose durchgeführten oralen Glukosetoleranztest (OGTT; 140–199 mg/dl, „impaired glucose tolerance“ [IGT]) oder beides, also IFG + IGT [1]. In die Definition der American Diabetes Association (ADA) fließt zusätzlich ein Wert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) von 5,7 bis 6,4% ein. Allerdings treffen diese drei Definitionen des Prädiabetes (IFG, IGT, HbA_{1c} 5,7–6,4%) nur auf einen kleinen Prozentsatz der Menschen gleichzeitig zu (laut unseren Daten nur 12% [2]).

Die Häufigkeit des Prädiabetes nimmt, parallel zur Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ 2, steil zu. Die International Diabetes Federation (IDF) schätzt die Prävalenz einer IGT im Jahr 2021 auf 541 Mio. und die einer IFG auf 319 Mio. oder 10,6% bzw. 6,2% aller Erwachsenen weltweit. Die entsprechenden Prognosen für das Jahr 2045 sind 730 Mio. (IGT) und 441 Mio. (IFG; [3]).

Pathophysiologie

Klinische Studien, in denen wiederholt Blutzuckerspiegel, Insulinsekretion und Insulinsensitivität gemessen wurden, haben gezeigt, dass die Progression von einer normalen Glukosetoleranz zu einem Diabetes ein kontinuierlicher Vorgang ist und dass Insulinresistenz und β -Zell-Dysfunktion (Insulinsekretionsstörung), deren gleichzeitiges Vorliegen den manifesten Diabetes charakterisiert, schon im prädiabetischen Stadium vorhanden sind [4–6]. Die IFG ging mit einer hauptsächlich hepatischen Insulinresistenz und einer Insulinsekretionsstörung besonders in der frühen Phase des OGTT einher, die IGT dagegen mit einer Insulinresistenz im Muskel und einer Insulinsekretionsstörung sowohl in der frühen als auch in der späten Phase des OGTTs [5]. In unserer Kohorte von 2621 Menschen mit Prädiabetes zeigten beide, IFG und IGT, ein sehr breites Spektrum von Insulin-

resistenz und Insulinsekretionsstörung, sodass man keiner von beiden Diagnosen eine überwiegende pathophysiologische Störung zuordnen kann [7]. Entsprechend kann man einen Prädiabetes insgesamt noch nicht gezielt pathophysiologisch orientiert behandeln.

Das Vorhandensein einer Insulinresistenz erklärt, warum der Prädiabetes für eine Komponente des sogenannten metabolischen Syndroms gehalten wird. Dementsprechend tritt der Prädiabetes besonders oft zusammen mit Übergewicht, viszeraler Adipositas und Dyslipidämie (niedrige High-density-Lipoprotein[HDL]-Cholesterin- und hohe Triglyzeridspiegel) auf [8].

Klinische Relevanz

Prädiabetes bedeutet „Vorstufe des Diabetes“ (griechisch *pro*=vor). Allein die Benennung impliziert, dass Menschen mit Prädiabetes (zumindest die meisten) in der Zukunft einen Diabetes entwickeln würden. Tatsächlich geht der Prädiabetes mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher [8, 9]. Die jährliche Progressionsrate vom Prädiabetes zum Diabetes beträgt allerdings „nur“ 5–10%, wobei jedoch ein ähnlicher Prozentsatz jährlich eine Remission zu einer Normoglykämie erreicht [8]. Die kumulative Inzidenz eines Typ 2 Diabetes mellitus 5 Jahre nach der Diagnose einer IGT oder IFG lag bei 26% bzw. 50% in einer umfangreichen Metaanalyse [9]. Andere Autoren berichten, dass letztendlich bis zu 70% der Menschen mit Prädiabetes einen Diabetes entwickeln [8]. Auf jeden Fall ist aber klar, dass bei Weitem nicht alle Menschen mit Prädiabetes einen Diabetes entwickeln, auch ohne jegliche therapeutische Maßnahmen [9, 10]. Dies liegt unter anderem daran, dass das Diabetesrisiko bei Prädiabetes nicht nur von der Höhe der Glukosewerte, sondern auch von anderen Faktoren, vor allem Alter und Körpergewicht, abhängig ist [11].

Neben dem erhöhten Diabetesrisiko hängt der Prädiabetes auch mit einem erhöhten Risiko von Folgeerkrankungen zusammen. So haben Beobachtungsstudien eine Assoziation des Prädiabetes mit frühen Stadien der Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie, aber auch mit makrovaskulären Folgen (kardiovaskuläre

Erkrankung) gezeigt [8, 12, 13]. Allerdings ist es sehr wahrscheinlich, dass dieses erhöhte Risiko (zumindest größtenteils) von Komorbiditäten, wie den Komponenten des metabolischen Syndroms, oder von einem eventuell während der Beobachtungszeit aufgetretenen Diabetes abhängig ist [8, 12–14]. Da weder das Diabetesrisiko noch das Risiko von Folgeerkrankungen allein von den Glukosewerten abhängt, ein beträchtlicher Prozentsatz der Menschen mit Prädiabetes nie einen Diabetes entwickeln wird und ein anderer beträchtlicher Prozentsatz nicht auf die Präventionsmaßnahmen anspricht (siehe unten), wurden Sinn und Relevanz der glukosezentrierten Diagnose des Prädiabetes kürzlich stark infrage gestellt [15]. Nichtsdestotrotz bleibt allein die Feststellung eines erhöhten Diabetesrisikos insofern relevant, als sie die Ergreifung von Maßnahmen zur Diabetesprävention erfordert.

Behandlung des Prädiabetes: Diabetesprävention

Als effektivste Strategie zur Behandlung des Prädiabetes hat sich laut den großen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien – der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), dem US-amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP), der Chinesischen Da Qing Prevention Study und der deutschen Prädiabetes-Lebensstil-Interventionsstudie (PLIS) [10] eine strukturierte Lebensstilintervention erwiesen. Dabei führten eine >5%ige Gewichtsreduktion und eine moderate körperliche Aktivität (>3 h wöchentlich) zu einer Reduktion des Diabetesrisikos um bis zu 58%. Die Inzidenz des Diabetes war in der Interventionsgruppe auch Jahre (30 Jahre in der Da-Qing-Studie, 7 Jahre in der DPS und 15 Jahre im DPP) nach der Intervention eindeutig (mindestens 27%) niedriger als in der Kontrollgruppe [16–18]. Eine Intensivierung der Lebensstilintervention durch zusätzlich mehr Bewegung und häufigere Beratung bringt bei Menschen mit Prädiabetes und besonders hohem Diabetesrisiko einen zusätzlichen Effekt, was Verbesserung der Glukosewerte, Verbesserung der Insulinresistenz und Reduzierung von Leberfett und kardiovaskulärem Risiko angeht [10]. Drei Jahre nach Beginn

der Lebensstilintervention gelingt es der Hälfte der Personen mit Prädiabetes und hohem Diabetesrisiko, wieder eine normale Glukosetoleranz zu erreichen [10].

Basierend auf diesen Ergebnissen gilt auch heute die Empfehlung, dass jeder übergewichtige Mensch mit Prädiabetes eine Gewichtsreduktion von mindestens 7 % und eine körperliche Aktivität von mindestens 150 min wöchentlich anstreben soll [19]. Zu beachten ist aber, dass die intensivierte Lebensstilintervention, trotz Reduktion der Diabetesinzidenz, das Risiko für mikro- (Retinopathie) und makrovaskuläre Folgen (kardiovaskuläre Erkrankung) und die Gesamtmortalität kurz- und langfristig unterschiedlich stark senkt [16, 20].

Auch verschiedene Medikamente wurden zur Diabetesprävention in bestimmten Populationen mit Prädiabetes (meistens IGT) getestet. Unter denen, die bis vor wenigen Jahren einen positiven Effekt gezeigt haben (Metformin, Acarbose, Thiazolidindione, Orlistat), hat Metformin das beste Sicherheitsprofil, ist aber in Bezug auf die Erfolgsrate (Diabetesinzidenzreduktion) der Lebensstilintervention nicht überlegen [18]. In den aktuellen Empfehlungen der ADA wird Metformin zusätzlich zur Lebensstilintervention bei Prädiabetikern mit relativ hohen Blutzuckerwerten (beispielsweise Nüchternblutzucker > 110 mg/dl) und einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 35 kg/m² oder bei prädiabetischen Frauen mit früherem Gestationsdiabetes empfohlen [19]. Das Thiazolidindion Pioglitazon ist das einzige Medikament, das nicht nur das Diabetesrisiko, sondern auch das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen bei Menschen mit Prädiabetes und früheren kardiovaskulären Ereignissen senkt [21]. Dabei sprechen jedoch die relativ häufigen Nebenwirkungen des Medikaments (Gewichtszunahme, Verschlechterung einer möglichen Herzinsuffizienz, Knochenfrakturen, Erhöhung des Blasenkrebsrisikos) gegen eine Anwendung im präventiven Bereich. In diesem Zusammenhang noch zu nennen sind die Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Analoga (GLP-1-Rezeptor-Agonisten) Liraglutid [22] und Semaglutid [23] sowie der duale GLP-1- und GIP-Rezeptor-Agonist Tirzepatid (GIP glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid; [24]). Alle haben einen direkten, positiven Effekt auf die Insulinsekretion und gleichzeitig

einen indirekten, gewichtsreduzierenden Effekt und damit einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität. Die Gabe von Liraglutid für 3 Jahre führte bei übergewichtigen Menschen mit Prädiabetes zu einer größeren Gewichtsabnahme und einer stärkeren Reduktion der Diabetesinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe [22]. Große randomisierte und kontrollierte Studien mit diesem und den anderen GLP-1-Analoga in prädiabetischen oder sonst mit einem hohen Diabetesrisiko behafteten Populationen laufen aktuell.

Notwendigkeit einer Stratifizierung

Wenn auch eine strukturierte Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität sehr effektiv bezüglich der Prävention des Diabetes ist, kann sie doch nur schwer langfristig eingehalten werden [25]. Zudem ist sie mit erheblichen Kosten verbunden, auch wenn sie aus der Perspektive des gesamten Gesundheitswesens (in „cumulative quality-adjusted life years“ [QALY] gemessen) für insgesamt kosteneffektiv gehalten wird [26]. Deshalb ist es eine Notwendigkeit, die Effizienz der Lebensstilintervention zu erhöhen, indem sie möglichst ausschließlich denjenigen Menschen zur Verfügung gestellt wird, welche die größten Chancen haben, davon zu profitieren. Dazu müssten Menschen mit Prädiabetes in solche mit einem hohen Risiko und in solche mit einem niedrigen Risiko stratifiziert werden. Zu Letzteren zählen diese, die auch nach Jahren keinen Diabetes entwickeln werden (siehe oben; [9]). In den Präventionsstudien DPS, DPP und Da Qing [16–18] schwankte die „number needed to treat“ zwischen 5 und 8,5. Im DPP entwickelten 20 % der Probanden aus der Interventionsgruppe trotz der Lebensstilintervention einen Diabetes und insgesamt 60 % konnten trotz der Lebensstilintervention eine normale Glukosetoleranz nicht erreichen [27].

Nach welchen Kriterien sollte eine solche Stratifizierung in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten erfolgen? Erstens wäre es sinnvoll, den Schwerpunkt auf pathophysiologische Aspekte zu legen, denn dann wäre es vielleicht möglich, eine jeweils am meisten passende Therapie

einzusetzen. Eine Lebensstilintervention verbessert beispielsweise an erster Stelle die Insulinsensitivität, bestimmte Medikamente dagegen primär die Insulinsekretion. In einem solchen Versuch identifizierten wir in unserem Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm (TULIP) einen Hochrisikophänotyp, charakterisiert durch β -Zell-Dysfunktion und insulinresistenzassoziierte nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), der mit hoher Wahrscheinlichkeit sowohl kurz- als auch langfristig nicht auf die (herkömmliche) Lebensstilintervention anspricht (Nonresponder; [28, 29]). Nachfolgend konnten wir zeigen, dass diese Menschen mit besonders hohem Risiko von einer intensivierte Lebensstilintervention profitieren (siehe oben; [10]). Zweitens wäre es erwünscht, nicht nur das Risiko eines zukünftigen Diabetes, sondern möglichst zusätzlich auch das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Folgen des Diabetes einzubeziehen.

Eine neue Klassifikation des Prädiabetes

Beim manifesten Diabetes besteht eine ähnliche Problematik. Patienten mit Diabetes stellen eine sehr heterogene Gruppe dar und unterscheiden sich – manchmal stark – in Bezug auf den Verlauf des Diabetes, das Komplikationsrisiko und das Ansprechen auf die antidiabetische Therapie voneinander. Unter Berücksichtigung von 5 relativ einfach zu bestimmenden Parametern (pathophysiologisch betrachtet „Risikoparametern“ für Komplikationen) gelang es erst schwedischen Forschern 2018, Patienten mit Diabetes in 5 klinisch definierte Untergruppen (Cluster) zu unterteilen: „Severe insulin-resistant diabetes“ (SIRD), „Severe insulin-deficient diabetes“ (SID), „Mild obesity-related diabetes“ (MOD), „Severe autoimmune diabetes“ (SAID) und „Mild age-related diabetes“ (MARD) [30, 31].

Kurz darauf haben wir eine ähnliche „Clusteranalyse“ bei unserer Population von Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko (Tübinger Diabetes-Familien-Studie) vorgenommen. Dabei haben wir alle wichtigen Aspekte, wie oben erklärt, berücksichtigt:

	Cluster 3	Cluster 5	Cluster 6
Insulinsekretionsstörung			
Genetische Belastung			
Insulinresistenz			
Diabetesrisiko			
Kardiovaskuläres Risiko			
Nephropathie-Risiko			
Mortalität			
Leberfett			
Viszerales Fett			
Nierenhilusfett			

Abb. 1 ▲ Kennzeichen der drei Hochrisikogruppen bei Prädiabetes. Rot stark erhöht; orange mäßig erhöht; gelb moderat erhöht oder nicht erhöht. (Modifiziert nach [32])

- Die Fläche unter der Kurve der Glukosewerte aus dem OGTT als Surrogat für das unmittelbare Diabetesrisiko
- Einen C-Peptid-basierten Index und einen Insulinsensitivitätsindex, ebenfalls errechnet aus dem OGTT, als pathophysiologische Parameter
- Die Körperfettverteilung, Leberfett, viszerale und subkutane Fett (gemessen mit Magnetresonanztomographie und -spektroskopie) sowie die HDL-Cholesterin-Spiegel als Surrogate der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms und des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos.
- Der Diabetes-Genetik-Risikoscore

Auch ein mit einer neuen Methode berechneter Diabetes-Genetik-Risikoscore wurde als Parameter der Genetik mit eingeschlossen [32].

Aus der Clusteranalyse ergaben sich 6 Cluster/Untergruppen. Zum Zweck einer Sensitivitätsanalyse (das heißt zur Überprüfung, ob die Cluster replizierbar sind) haben wir im Anschluss diese 6 Cluster in der Whitehall-II-Kohorte nachgebildet. Auch in dieser Kohorte konnten die entsprechenden 6 Cluster identifiziert werden [32]. Diese Prüfung hatte auch eine zusätzliche praktische Bedeutung. In der Whitehall-II-Kohorte wurde nur ein 2-Punkt-OGTT durchgeführt und die Körperfettverteilung war nicht verfügbar. Anstelle von diesen Parametern wurden für die Prüfung andere, einfachere Variablen ausgewählt, dass diese pathophysiologisch und statistisch die ursprünglichen Parameter widerspiegeln. Beispielsweise wurde

anstelle des viszeralen Fetts der Taillenumfang genutzt. Hierdurch ließ sich erreichen, dass die Klassifikation auch in Zentren und Einrichtungen möglich ist, die eine Magnetresonanztomographie und -spektroskopie nicht routinemäßig durchführen können.

Bedeutung der neuen Clusterklassifizierung

Nur 3 der 6 identifizierten Untergruppen beschreiben Menschen mit einem Hochrisikophänotyp: Cluster 3, Cluster 5 und Cluster 6. Das Diabetesrisiko ist vor allem in Cluster 3 und 5 erhöht (■ Abb. 1).

Cluster 3 ist gekennzeichnet durch eine deutliche Insulinsekretionsstörung, die durch eine starke genetische Belastung für einen Diabetes mellitus Typ 2 (zumindest zum Teil) bedingt ist. Das Diabetesrisiko ist hoch aufgrund der Insulinsekretionsstörung. Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist ebenfalls hoch, wahrscheinlich jedoch erst, wenn die Hyperglykämie und der Diabetes manifest sind. Wenn sich ein Diabetes aus diesem Cluster entwickelt, wird es ein SIDD (insulindefizient) sein.

Cluster 5 ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Insulinresistenz und durch einen hohen Leberfettgehalt. Das Diabetesrisiko ist, wie gesagt, hoch und so ist auch das Risiko von Herz- und Gefäßerkrankungen. Entsprechend hoch ist auch das Mortalitätsrisiko, das aber auch vom Alter und BMI abhängig ist. Cluster 5 geht offensichtlich in einen SIRD (insulinresistenten Diabetes) über.

Cluster 6 weist einige interessante Besonderheiten auf. Die Untergruppe ist gekennzeichnet durch besonders erhöhtes viszerale Fett und, wie Cluster 5, durch eine starke Insulinresistenz. Im Vergleich zu Cluster 5 ist aber das Diabetesrisiko niedriger. Dies erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass die Insulinsekretion aufrechterhalten bleibt und die Insulinresistenz für lange Zeit kompensieren kann. Warum dies in Cluster 5 nicht der Fall ist, ist nicht ganz klar, wobei man für Cluster 6 über eine besonders niedrige Häufung von Risikofaktoren in den für die Insulinsekretion relevanten Genen spekulieren kann. Jedenfalls tritt der (manifeste) Diabetes, also die Hyperglykämie im diabetischen Bereich, in diesem Cluster erst nach Jahren auf (in unserer Population nach 10 Jahren oder mehr). Dann entwickeln die meisten Prädiabetiker dieses Clusters einen SIRD, also insulinresistenten Diabetes. Eine weitere Besonderheit des Clusters 6 ist das hohe Risiko einer (diabetischen) Nephropathie und zwar noch vor dem Auftreten des manifesten Diabetes. Das kardiovaskuläre Risiko ist nicht erhöht. Daher kann die Nephropathie nicht auf die bekannten Risikofaktoren bzw. Komponenten des metabolischen Syndroms zurückgeführt werden. Eine mögliche Erklärung ist das in diesem Cluster erhöhte Nierenhilusfett, das in unserer Kohorte mit einer Albuminurie einhergeht [33]. Die dritte Besonderheit des Clusters 6 ist das hohe Mortalitätsrisiko bei gleichzeitiger Abwesenheit eines entsprechend erhöhten kardiovaskulären Risikos. Ob dies, neben der Nephropathie, vielleicht auch durch ein hohes Risiko maligner Erkrankungen erklärt werden kann, sollen Langzeitbeobachtungsstudien beantworten.

Gerade bei den Hochrisikoclustern sollte eine intensive Lebensstilintervention erfolgen, um eine Normalisierung der Glukosetoleranz zu erreichen. Wie wir in PLIS zeigen konnten, wirken solche intensivierten Lebensstilmaßnahmen gerade bei den Hochrisikoclustern besonders gut [34]. Interessanterweise verbessert sich bei Menschen, die Cluster 3 oder 5 angehören, auch die eingeschränkte Insulinsekretion, und zwar in Abhängigkeit von der Reduzierung des Leberfetts [34].

Fazit für die Praxis

- Gemäß einer neuen Klassifikation können bei Menschen mit Prädiabetes 3 Hochrisikogruppen identifiziert werden. Zwei davon zeigen eine überwiegende Insulinsekretionsstörung bzw. überwiegende Insulinresistenz und ein hohes Diabetes- und kardiovaskuläres Risiko. Die dritte Gruppe weist ein hohes Nephropathierisiko und eine hohe Mortalität, aber ein relativ betrachtet niedrigeres Diabetesrisiko auf.
- Die letzte Untergruppe (sogenannter Cluster 6) bedarf besonderer Aufmerksamkeit, weil die Konversion zu einem manifesten Diabetes nach langer Zeit erfolgt und sich Komplikationen bereits zuvor entwickeln können.
- Die neue Einteilung des Prädiabetes eröffnet neue Wege für die Diabetesprävention. Patienten der Niedrigrisikogruppen entwickeln entweder gar keinen Diabetes oder bedürfen keiner Therapie, weil es im schlimmsten Fall zu einer der milden Diabetesformen kommt. Andererseits gibt es schon Daten, die zeigen, dass die 3 Hochrisikogruppen unterschiedlich auf eine Lebensstilintervention ansprechen.
- Aktuell laufende und zukünftige Studien sollen die Annahme bestätigen, dass die Wirksamkeit etablierter bzw. noch nicht etablierter Präventionsmaßnahmen abhängig von der jeweiligen Untergruppe ist. Letzteres betrifft nicht nur die Diabetesprävention, sondern auch die Prävention von Komplikationen, insbesondere die Prävention der Nephropathie in Cluster 6.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Konstantinos Kantartzis
Medizinische Klinik, Abteilung Innere
Medizin IV, Endokrinologie, Diabetologie und
Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen,
Deutschland
konstantinos.kantartzis@med.uni-
tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Kantartzis, A. Fritsche und A.L. Birkenfeld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Prediabetes as a therapeutic challenge in internal medicine

The term prediabetes describes a fasting blood glucose level that is elevated but not yet in the diabetic range, a blood glucose level that is elevated after 120 min in a standard 75-g oral glucose tolerance test, or both. The American Diabetes Association definition also includes glycated hemoglobin A (HbA1c). The incidence of prediabetes is rapidly increasing. Progression from normal glucose tolerance to diabetes is a continuous process. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction, the simultaneous presence of which characterizes manifest diabetes, are already present in the prediabetic stage. Prediabetes is associated with an increased risk of diabetes; however, by no means all people with prediabetes go on to develop diabetes. Nevertheless, the identification of an increased risk of diabetes is still relevant insofar as it requires the adoption of diabetes prevention measures. Structured lifestyle intervention has been shown to be the most effective strategy for treating prediabetes. To increase its efficiency, it should, as far as possible, be made exclusively available to those people on whom it is most likely to confer a benefit. This would make it necessary to stratify people with prediabetes according to their risk profile. In a population of people at increased risk of diabetes (Tübingen Diabetes Family Study), a cluster analysis was performed, resulting in six clusters/subgroups. Within these, three high-risk subgroups were identified: Two of these risk groups show predominant insulin secretory dysfunction or predominant insulin resistance and high diabetes and cardiovascular risk. The third group shows a high risk of nephropathy and high mortality, but a comparatively lower diabetes risk. In general, prediabetes cannot yet be treated in a targeted pathophysiologically oriented manner. The new classification of prediabetes—based on pathophysiology—is now opening up new avenues for diabetes prevention. Current and future studies should confirm the assumption that the effectiveness of established, or not yet established, preventive measures depends on the respective subgroup.

Keywords

Impaired insulin secretion · Insulin resistance · Lifestyle intervention · Risk stratification · Cardiovascular risk

Literatur

1. American Diabetes Association (2023) Standards of care in diabetes—2023: 2. classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 46(Suppl. 1):S14–S40
2. 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
3. International Diabetes Federation (2021) Diabetes Atlas 10th edn. <https://www.diabetesatlas.org>. Zugriffen: 26. März 2023
4. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN et al (2009) Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 373:2215–2221
5. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFranzo RA (2006) Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29:1130–1139
6. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P (2011) Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am* 95:327–339
7. Häring HU (2016) Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia* 59:1806–1818
8. Tabák AG, Herder C, Rathmann W et al (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379:2279–2290
9. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI et al (2018) Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>
10. Fritsche A, Wagner R, Heni M et al (2021) Different effects of lifestyle intervention in high- and low-risk prediabetes: results of the randomized controlled prediabetes lifestyle intervention study (PLIS). *Diabetes* 70:2785–2795
11. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al (2007) An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:510–515
12. Huang Y, Cai X, Mai W et al (2016) Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 355:i5953
13. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K et al (2018) Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications* 32:34–40
14. Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB et al (2007) Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 30:325–331
15. Piller C (2019) Dubious diagnosis. *Science* 363:1026–1031

Intensiv Update 2023 Topaktuell und praxisnah

15. und 16. September, Köln

Profitieren Sie von einer hochkarätigen und effizienten Fortbildung nach bewährtem **Update-Konzept**: Die wichtigsten Neuerungen des vergangenen Jahres werden von anerkannten Expertinnen und Experten aus der Intensivmedizin kritisch selektiert, analysiert und zusammengefasst. Die Relevanz für Ihren Klinikalltag steht dabei im Vordergrund und der ausführlichen Diskussion mit den Referierenden wird viel Raum gegeben.

Kommen Sie nach Köln und nutzen Sie die Gelegenheit zum direkten Austausch mit Kolleginnen und Kollegen sowie die Möglichkeit, Ihre Fragen direkt im Speakers' Corner zu stellen.

In diesem Jahr werden neben den Kerngebieten der Intensivmedizin die Hot Topics »Delir/Sedierung« und »Antinfektive Strategie bei Immunsuppression« vorgestellt. Neu im Programm ist außerdem das Thema »Reanimation/Postreanimationstherapie«.

Zum Gesamtpaket der Teilnahme gehören umfangreiche Seminarunterlagen: Das Handbuch in der digitalen Version, der Download aller Vortragspräsentationen und die Vorträge im Nachgang als Videos-on-Demand.

Weitere Informationen zu Programm, Referierenden und zur Anmeldung: www.intensiv-update.com.

Veranstalter:
med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden



16. Gong Q, Zhang P, Wang J et al (2019) Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:452–461
17. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368:1673–1679
18. Diabetes Prevention Program Research Group (2015) Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:866–875
19. American Diabetes Association (2023) Standards of care in diabetes—2023: 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities. *Diabetes Care* 46(Suppl. 1):S41–S48
20. Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D et al (2021) Effect of metformin and lifestyle interventions on mortality in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 44:2775–2782
21. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE et al (2019) Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 76:526–535
22. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al (2017) 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 389:1399–1409
23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384:989–1002
24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al (2022) Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 387:205–216
25. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al (2009) 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 374:1677–1686
26. Diabetes Prevention Program Research Group (2012) The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 35:723–730
27. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA et al (2009) Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 32:1583–1588
28. Schmid V, Wagner R, Sailer C et al (2017) Non-alcoholic fatty liver disease and impaired proinsulin conversion as newly identified predictors of the long-term non-response to a lifestyle intervention for diabetes prevention: results from the TULIP study. *Diabetologia* 60:2341–2351
29. Stefan N, Staiger H, Wagner R et al (2015) A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia* 58:2877–2884
30. 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
31. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al (2019) Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:684–694
32. 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
33. Wagner R, Machann J, Lehmann R et al (2012) Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 55:2054–2058
34. Wagner R, Heni M, Kantartzis K et al (2023) Lower hepatic fat is associated with improved insulin secretion in a high-risk prediabetes subphenotype during lifestyle intervention. *Diabetes* 72:362–366