

Fragwürdige Erkrankung oder auf der Schwelle zum Diabetes...

Ist Prädiabetes behandlungsbedürftig?

Norbert Stefan, Universitätsklinikum Tübingen

Prädiabetes sei eine „Dubious diagnosis“, eine fragwürdige Erkrankung, sagt Charles Piller, ein Investigativjournalist, der im Jahre 2019 einen Artikel zum Thema Prädiabetes im renommierten Wissenschaftsjournal *Science* geschrieben hat. Ich möchte hier die aktuelle Datenlage schildern, die für und wider eine Therapie des Prädiabetes spricht.

Was ist eigentlich Prädiabetes?

Erstens, in der internationalen Klassifikation von Diagnosen (ICD-10) wird unter dem ICD-10-Code R73.- mit der Bezeichnung „Erhöhter Blutglukosewert“ ein abnormer Glukosetoleranztest (R73.0) aufgeführt, der neben den Begriffen „Diabetes: subklinisch“, „Diabetes: latent“ und „Pathologische Glukosetoleranz“, auch den Begriff „Prädiabetes“ beinhaltet [1].

Zweitens, Prädiabetes wird streng nach der Blutzuckerstoffwechsellage definiert. Hierzu werden folgende 3 Messparameter herangezogen: Nüchternblutzuckerwert, Blutzuckerwert 120 min nach dem Trinken einer Lösung, die 75 g Glukose beinhaltet, und der HbA_{1c}-Wert. Weltweit werden dafür hauptsächlich die Definitionen der World Health Organization (WHO) [2] und der American Diabetes Association (ADA) [3] herangezogen. Diese beiden Definitionen unterscheiden sich lediglich im Nüchternblutzuckerwert, der jeweils als Grenzwert herangezogen wird (Tab. 1).

Drittens, Prädiabetes tritt relativ häufig auf. Da es weltweit keine systematischen Screeninguntersuchungen auf Prädiabetes oder Registerdaten zu Prädiabetes, gibt, kann man die globale Prävalenz von Prädiabetes schwer abschätzen. Für die USA ist die Datenlage dazu aber gut. Diesbezüglich wird die Prävalenz des Prädiabetes von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auf 96 Millionen Menschen, die älter als 18 Jahre sind, geschätzt, entsprechend

38,0% der erwachsenen Bevölkerung der USA [4]. Addiert man dazu die 11,3% der US-Amerikaner, die einen Diabetes haben [4], dann hat fast die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung der USA erhöhte Blutzuckerwerte.

Viertens muss geklärt werden, ob Prädiabetes eine Erkrankung darstellt. Nach dem 5. Sozialgesetzbuch (SGB V, §§ 27ff), welches das Thema Krankheit in der Sozialversicherung in Deutschland behandelt, gilt Folgendes: „Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern [5].“ Nach der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung „verzichtet das SGB V auf eine Legaldefinition von Krankheit, da der Gesetzgeber bewusst davon abgesehen habe, den Begriff der Krankheit im Gesetz zu definieren, da sein Inhalt ständigen Änderungen unterliege (BSG 2015) [6].“ Es gilt nun herauszufinden, ob Menschen mit Prädiabetes im Vergleich zu Menschen ohne erhöhte Blutzuckerwerte, bzw. erhöhte HbA_{1c}-Werte, ein höheres Risiko für Folgeerkrankungen haben und/oder medizinische Präventionsmaßnahmen bei Menschen mit Prädiabetes effektiver sind.

Und genau hier befinden wir uns in der heißen Diskussion unter vielen Experten weltweit. Folgende Argumente für das Für und Wider Prädiabetes als eine Erkrankung anzusehen, werde ich im Weiteren diskutieren.

Prädiabetes ist keine Erkrankung

Charles Piller bezieht sich in seinem Artikel in *Science*, den er „Dubious diagnosis“ betitelt hat [7], auf die Kontroverse um die Diagnose Prädiabetes bis zu ihrer ursprünglichen Aufnahme in die Diskussion von Experten der Standards of Care Kommission der ADA und der CDC im Jahre 2001. Er schlussfolgert, dass diese Experten damals eine Art Kriegserklärung gegen den Prädiabetes ausgesprochen hätten. Er beschreibt die Popularisierung dieses Begriffs als eine PR-Kampagne, um Ärzte und Patienten zu erhöhter Wachsamkeit in Bezug auf Glukoseerhöhungen, die unter den für eine Diabetesdiagnose erforderlichen Kriterien liegen, aufzurufen. Piller beschreibt auch die Uneinigkeit zwischen der ADA und anderen wissenschaftlichen Vereinigungen, darunter die WHO, das United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence, die Europäische Association for the Study of Diabetes, und die International Diabetes Federation, über die Verwendung des Begriffs.

Piller verweist auf mehrere Artikel in der wissenschaftlichen Literatur, die den Nutzen einer Prädiabetes-Diagnose infrage stellen würden. Laut einer Überprüfung der Cochrane Library von 2018 haben viele Personen, bei denen Prädiabetes diagnostiziert wurde, über das untersuchte Zeitintervall nie einen Diabetes entwickelt. Des Weiteren traten bei mehr als der Hälfte der Prädiabetes-Patienten wieder normale Blutzuckerwerte auf, ohne dass eine Behandlung eingeleitet wurde [8]. Piller weist auch auf potenziell mehrere nachteilige Auswirkungen einer Prädiabetes-Diagnose hin. Diesbezüglich könnte die Diagnose Prädiabetes finanziell für die Betroffenen, für wissenschaftliche Fachgesellschaften und für die Regierungen bezüglich Verteilung von Ressourcen belastend sein.

Tab. 1: Werte zur Klassifikation eines (Prä-)Diabetes

Blutzuckerwerte	normale Glukoseregulation	isoliert erhöhte Nüchternglukose	isoliert erhöhte 120-min-Glukose	Diabetes
Nüchtern				
WHO	< 110 mg/ dl < 6,1 mmol/l	110–125 mg/dl 6,1–6,9 mmol/l	< 110 mg/dl < 6,1 mmol/l	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l
ADA	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	100–125 mg/dl 5,6–6,9 mmol/l	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l
120 min	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	140–199 mg/dl 7,8–11,0 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l
HbA _{1c}		Prädiabetes 5,7–6,4 % 39–47 mmol/mol		Diabetes ≥ 6,5 % 48 mmol/mol

Prädiabetes ist eine Erkrankung

Falls Prädiabetes eine relevante Erkrankung wäre, dann müssten Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Prädiabetes erhöht sein. Zur Morbidität bei Prädiabetes zählt auch das Risiko, kurz- oder langfristig einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Adam Tabák und Kollegen haben dies im Jahre 2012 in einer Arbeit in *Lancet* detailliert zusammengefasst [9]. Sie schlussfolgerten, dass 70 % der Menschen mit Prädiabetes im Laufe ihres Lebens einen Diabetes entwickeln werden. Dabei erhalten 5–10 % der Menschen mit Prädiabetes pro Jahr die Diagnose Typ-2-Diabetes. Diesbezüglich liegen die jährlichen Raten der Neuerkrankten mit Typ-2-Diabetes bei 6–9 % bei jenen mit isoliert erhöhter Nüchternglukose, bei 4–6 % bei jenen mit isoliert erhöhter 120-min-Glukose und bei 15–19 % bei jenen mit beiden Pathologika. Es wird auch klar, dass der Erfolg einer Prävention des Typ-2-Diabetes durch eine Lebensstilintervention besser ausfällt, je schlechter die Glukosestoffwechsellage ist [9, 10, 11].

Menschen mit Prädiabetes haben auch sehr häufig eine arterielle Hypertonie (37 %), eine Dyslipidämie (51 %), eine Albuminurie (8 %) und eine verminderte eGFR (5 %) [12]. Entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass Prädiabetes, im Vergleich zu einer normalen Glukosestoffwechsellage, mit einem bis zu 90 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [13] und mit einem 20–30 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität [14]. Weiterhin ist bei Prädia-

betes das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung um 10–25 % und für Krebserkrankungen um 11–25 % erhöht, wobei bei den Krebserkrankungen das höchste Risiko, das mit Prädiabetes assoziiert ist, beim hepatozellulären Karzinom (um 44 % höher) besteht [14].

Unmittelbare Bedeutung der Diagnose Prädiabetes in der Praxis

In den vergangenen 5 Jahren gab es wegweisende Veränderungen, die unseren klinischen Alltag heutzutage beeinflussen. Erstens haben wir eine Adipositas-epidemie, wo wir versuchen müssen, die limitierten Ressourcen so einzusetzen, dass sie vor allem Menschen mit dem höchsten Risiko für Stoffwechselerkrankungen zugutekommen. Diesbezüglich stellen Menschen mit Prädiabetes eine wichtige Risikogruppe dar [15, 16, 17]. Da aber auch bei Menschen ohne Adipositas und sogar bei Menschen mit Normalgewicht Stoffwechselerkrankungen auftreten können [18, 19], sind erhöhte Blutzuckerwerte im prädiabetischen Bereich ein einfaches Hilfsmittel, solche Hochrisikopersonen besser zu identifizieren.

Weiterhin versucht man heutzutage, das Risiko für Typ-2-Diabetes und damit assoziierte Erkrankungen frühzeitig anhand von Risikophänotypen [16] und Risikoclustern [20] besser abzuschätzen. Diesbezüglich spielt die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) eine bedeutende Rolle [21]. Bei Prädiabetes sind nicht nur die Prävalenzen von Insulinresistenz, Insulin-Sekretionsversagen und viszeraler Adipositas, son-

dern auch die Prävalenz der NAFLD bereits deutlich erhöht, und das betrifft sowohl Menschen mit Übergewicht und Adipositas, als auch Menschen mit Normalgewicht (**Abb. 1**).

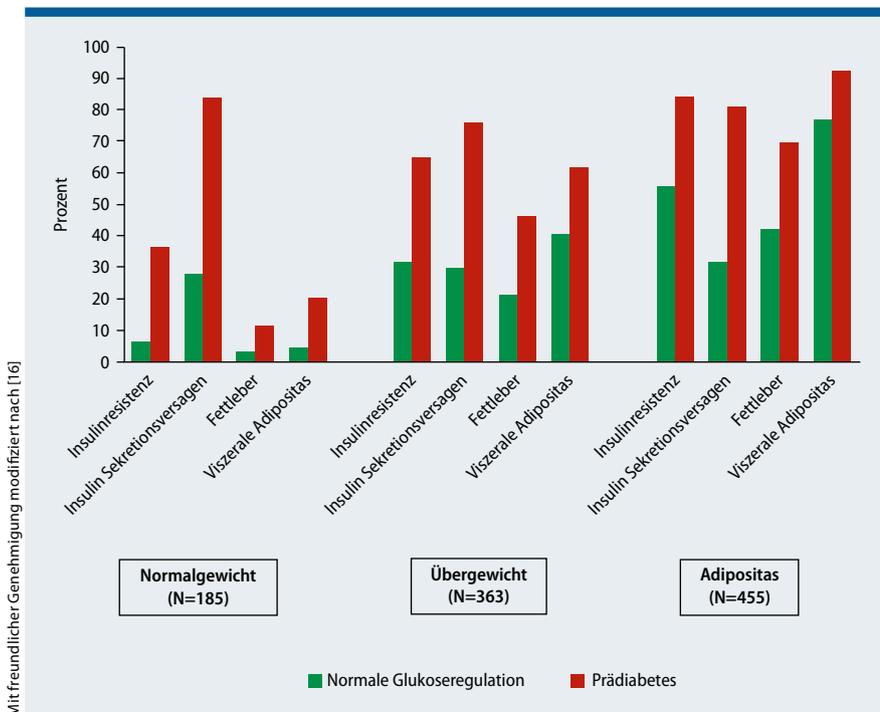
Schließlich stellt die Hyperglykämie im nicht diabetischen Bereich, entsprechend definiert als Prädiabetes, unabhängig von anderen Faktoren einen wichtigen Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung und einer verminderten Schutzwirkung einer SARS-CoV-2-Impfung dar. Bedingt wird dies auch durch eine direkte hemmende Wirkung der Hyperglykämie und der Hyperinsulinämie auf das Immunsystem [22, 23].

Fazit für die Praxis

Ist Prädiabetes also eine Erkrankung? Da Prädiabetes mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht, ist meine Antwort – ja.

Ist Prädiabetes eine bedeutende Erkrankung? Angesichts der Tatsache, dass Prädiabetes sich epidemisch ausbreitet und sehr viele Menschen betrifft, sollte man sie als Erkrankung ernst nehmen. Es ist umso wichtiger, Prädiabetes frühzeitig zu diagnostizieren, da man damit nicht nur Menschen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und einer NAFLD rechtzeitig identifizieren kann, sondern dass man in dieser Phase der Hyperglykämie oft noch rechtzeitig präventive Maßnahmen erfolgreich einleiten kann.

Welche Möglichkeiten habe ich im ärztlichen Umfeld, Prädiabetes zu diag-



Mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach [16]

Abb. 1: Prädiabetes-Phänotypen.

nostizieren und wie wird das vergütet? In Deutschland hat jede*r gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren alle drei Jahre Anspruch auf eine Gesundheitsuntersuchung (Check-up 35). Diese beinhaltet auch eine Bestimmung der Nüchtern-glukose. Liegt der Blutzuckerwert zwischen 100 und 125 mg/dl kann dies ein Hinweis auf einen Prädiabetes sein, und ein oraler Glukosetoleranztest sollte zur weiteren Abklärung erfolgen.

Literatur

1. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html. Abgefragt 16.3.2022
2. World Health Organization. „Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus“ <https://web.archive.org/web/20040701210900/http://www.who.int/diabetes/currentpublications/en/>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38
4. Centers for Disease Control and Prevention.

National Diabetes Statistics Report website. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>. Abgefragt 16.3.2022

5. Sozialgesetzbuch (SGB V). Fünftes Buch. Gesetzliche Krankenversicherung. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 14 G v. 10.12.2021 I 5162; <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/27.html>. Abgefragt 16.3.2022
6. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Krankheit. Aktuelle Version. doi:10.17623/BZGA:224-i069-2.0. <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/krankheit/>. Abgefragt 16.3.2022
7. Piller C. Dubious diagnosis. *Science*. 2019;363(6431):1026-31
8. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661
9. Tabák AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90
10. Perreault L, Pan Q, Mather KJ et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012;379(9833):2243-51
11. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):249-58
12. Ali MK, Bullard KM, Saydah S et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):392-403

13. Perreault L, Færch K, Gregg EW. Can Cardiovascular Epidemiology and Clinical Trials Close the Risk Management Gap Between Diabetes and Prediabetes? *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):77
14. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85
15. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98
16. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789-98
17. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):616-27
18. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab*. 2017;26(2):292-300
19. Eigentler T, Lomberg D, Machann J, Stefan N. Lipodystrophic Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):836-7
20. Wagner R, Heni M, Tabák AG et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57
21. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1)
22. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):135-49
23. Stefan N. Metabolic disorders, COVID-19 and vaccine-breakthrough infections. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):75-6



Prof. Dr. med. Norbert Stefan
 Universitätsklinik Tübingen, Klinisch-experimentelle Diabetologie, Abteilung für Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie
 Otfried-Müller-Str. 10
 72076 Tübingen
norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de
 Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München und Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg