

ÜBERSICHTSARBEIT

Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion

Wolfgang Rathmann, Christa Scheidt-Nave, Michael Roden, Christian Herder

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Epidemiologie des Typ-2-Diabetes in Deutschland ist von großem gesellschaftlichen Interesse. Dabei stellt sich auch die Frage der Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Risikoprädiktion.

Methoden: Basierend auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed mit Schwerpunkt auf populationsbasierten Studien wurden die für die klinische Praxis wichtigsten Aspekte zusammengefasst.

Ergebnisse: Den Erhebungen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, 2008–2011) zufolge wurde bei 7,2 % der Erwachsenen (18–79 Jahre; Frauen 7,4 %, Männer 7,0 %) jemals ein Diabetes diagnostiziert. Dies entspricht einer absoluten Zunahme von 2 % zum letzten nationalen Survey (1998). Die Dunkelziffer wird je nach Untersuchungsmethode auf weitere 2–7 % geschätzt. Unabhängig von persönlichen Faktoren (Lebensstil) scheint auch das Leben in benachteiligten Regionen, die etwa geprägt sind von hoher Arbeitslosigkeit, Luftverschmutzung und schlechter Infrastruktur, mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert zu sein. Zudem hat der Typ-2-Diabetes eine wesentliche erbliche Komponente. Bislang konnten zwar mehr als 60 Genregionen identifiziert werden, die das Risiko für den Typ-2-Diabetes beeinflussen, insgesamt erklären diese aber nur 10–15 % des genetischen Hintergrunds des Typ-2-Diabetes.

Schlussfolgerung: Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes ist in den vergangenen Jahren in Deutschland angestiegen. Die Entdeckung neuer genetischer Risikofaktoren verbessert derzeit eher das Verständnis der Insulinsekretion in der Diabetesentstehung als die Prädiktion des individuellen Risikos im Sinne einer „personalisierten Medizin“.

► Zitierweise

Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C: Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(19): 331–7. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0331

Typ-2-Diabetes ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist. Diese Fehlfunktionen können erworben oder vererbt sein. Die Relevanz des Typ-2-Diabetes ergibt sich aus der hohen Erkrankungshäufigkeit, den individuellen Belastungen durch makro- und mikrovaskuläre Komplikationen und den mit der Erkrankung verbundenen Ausgaben im Gesundheitssystem (1).

Obwohl der Typ-2-Diabetes eine bedeutende erbliche Komponente aufweist, konnten erst genomweite Assoziationsstudien in den letzten Jahren zahlreiche Risikogenvarianten identifizieren. In dieser Übersicht wird basierend auf einer selektiven Literatursuche die Epidemiologie des Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen in Deutschland dargestellt. Zudem wird den Fragen nachgegangen, welche genetischen Varianten das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen und wie groß deren Bedeutung für die Prädiktion des individuellen Diabetesrisikos derzeit ist.

Prävalenz des bekannten Typ-2-Diabetes

Der bevorzugte epidemiologische Studientyp zur Prävalenzschätzung von häufigen chronischen Erkrankungen wie dem Typ-2-Diabetes ist der (nationale oder regionale) Bevölkerungssurvey. Meist beschränkt man sich auf Selbstangaben zum Diabetes, die eine gute Aussagefähigkeit (Spezifität) bezüglich des tatsächlichen Vorliegens haben (e1). Aufgrund der hohen Dunkelziffer beim Typ-2-Diabetes ist der internationale Standard zur Schätzung der Gesamtprävalenz die Durchführung von oralen Glukosetoleranztests (OGTT) in einer Bevölkerungsstichprobe (e2).

Aktuelle bevölkerungsrepräsentative Einschätzungen zur Prävalenz des bekannten Diabetes liefert die erste Welle der bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, Robert-Koch-Institut) (Tabelle) (2). Auf der Grundlage von Selbstangaben in computergestützten ärztlichen Interviews haben 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18–79 Jahren beziehungsweise 4,6 Millionen einen bekannten, ärztlich diagnostizierten Diabetes (Männer 7,0 %, Frauen 7,4 %). Die Prävalenz steigt bei ab dem 50. Lebensjahr deutlich und kontinuierlich bis auf über 20 % in der Al-

Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: PD Dr. med. Rathmann MSPH (USA)

Abteilung 2 – Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Robert-Koch-Institut, Berlin: Dr. Scheidt-Nave, MPH

Kliniken für Endokrinologie und Diätetologie und Stoffwechselkrankheiten, Universitätsklinikum Düsseldorf: Prof. Dr. med. univ. Roden

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Prof. Dr. med. univ. Roden, PD Dr. phil. nat. Herder, M.Sc.

TABELLE

Aktuelle Studien zur Prävalenz des bekannten oder ärztlich diagnostizierten Diabetes

Population	Zeitraum	Definition	Standardisierte Prävalenz
Bundesweite Surveys:			
DEGS1: N = 7 080 Alter 18–79 Jahre, deutsche Wohnbevölkerung (2)	2008–11	ärztliche Diabetesdiagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangaben)	Gesamt: 7,2 % Männer: 7,0 % Frauen: 7,4 %
Regionale Surveys:			
DIAB-CORE: N = 11 688 Alter 45–74 Jahre Metaanalyse regionaler populationsbasierter Surveys, Referenz: BGS 1998 (6)	SHIP: 1997–2001 CARLA: 2002–06 DO-GS: 2003–04 HNR: 2000–03 KORA S4: 1999–2001 BGS98: 1997–99	ärztliche Diabetesdiagnose oder Einnahme von Antidiabetika (Selbstangaben) Alter bei Diabetesdiagnose > 30 Jahre (Typ-2-Diabetes)	Gesamt: 8,6 % SHIP: 10,9 % CARLA: 12,0 % DO-GS: 9,3 % HNR: 7,2 % KORA S4: 5,8 % BGS98: 8,2 %
Krankenkassenversicherte:			
AOK Hessen Versichererstichprobe N = ca. 300 000 (pro Jahr) alle Altersgruppen (1)	2000–09	Diabetesdiagnose (ICD-10) (in mindestens 3 Quartalen) Einnahme von Antidiabetika (mindestens 2 Verordnungen pro Jahr oder 1/Jahr mit Diagnose oder mit Glukose-/ HbA _{1c} -Messung)	2009: 9,8 %
Praxispatienten:			
GEMCAS: nationale Patientenstichprobe aus primärärztlichen Praxen N = 35 869 (1 511 Praxen) Alter > 18 Jahre (4)]	2005	ärztliche Diabetesdiagnose	Gesamt: 11,8 % Typ-2-Diabetes: 11,1 %

SHIP, Study of Health in Pomerania; CARLA, Cardiovascular Disease, Living, and Ageing in Halle Study; HNR, Heinz Nixdorf Recall Study; DO-GS, Dortmunder Gesundheitsstudie; KORA (S4/F4), Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; BGS 98, Bundesgesundheitsurvey 1998

tersgruppe 70–79 Jahre an. Damit reflektieren die Prävalenzschätzungen hauptsächlich den Typ-2-Diabetes, der die überwiegende Diabetesform im höheren Erwachsenenalter darstellt (95 %). Im Vergleich zum letzten bundesweiten Untersuchungssurvey (1998) zeigt sich eine relative Zunahme von 38 % in der Prävalenz des bekannten Diabetes von 5,2 % auf 7,2 %. Ein Teil davon lässt sich über die veränderte Altersstruktur der Bevölkerung erklären. Stark zugenommen hat die Prävalenz des bekannten Diabetes insbesondere in der Altersgruppe von 70–79 Jahren und bei Personen mit Adipositas. Vertiefende Analysen der DEGS1-Daten werden zeigen, inwieweit zeitliche Veränderung der Diabetesprävalenz über die Zunahme von Risikofaktoren oder auch eine frühere Diagnosestellung zu erklären sind, und ob dabei Unterschiede nach Bildungs- und Sozialstatus bestehen (3).

Auf der Basis von AOK-Krankenkassen- (9,8 %) und Praxisdaten (11,1 %) liegen höhere Schätzungen zur Diabetesprävalenz vor (Tabelle) (1, 4). Generell ist in allgemeinärztlichen Praxen eine höhere Diabeteshäufigkeit als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. AOK-Versicherte weisen im Vergleich zu Patienten anderer Krankenkassen die höchste Diabetesprävalenz auf (e3).

Aus der KORA-Studie (Augsburg) liegen erste populationsbasierte Daten zur Neuerkrankungsrate (Inzidenz) des Typ-2-Diabetes vor (5). Während der siebenjährigen Nachbeobachtungszeit erkrankten 10,5 % der Probanden (55–74 Jahre) neu an einem Typ-2-Diabetes, das entspricht einer auf Deutschland standardisierten Inzidenzrate von 15,5/1 000 Personengjahren (Männer 20,2; Frauen 11,3). Diese Neuerkrankungsrate gehört zu den höchsten regionalen Inzidenzschätzungen in Europa (Spannbreite: 8–19/1 000 Personengjahren) (5). Auch die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland liegt höher als der europäische Durchschnitt (Europa: 6 %; Deutschland: 7,2 %) (e4).

Regionale Unterschiede

Aktuelle Ergebnisse aus dem DIAB-CORE-Verbund des Kompetenznetzes Diabetes (Zusammenschluss von fünf bevölkerungsbezogenen regionalen Surveys und dem Bundesgesundheitsurvey) zeigen erstmals regionale Unterschiede in der altersstandardisierten Prävalenz des selbstberichteten Diabetes in Deutschland (Nordost-Süd-Gefälle) (Tabelle) (6, 7). In der Altersgruppe zwischen 45–74 Jahren ist der Anteil der betroffenen Bevölkerung mit 12 % in Halle doppelt so hoch wie in der Region Augsburg mit 5,8 %.

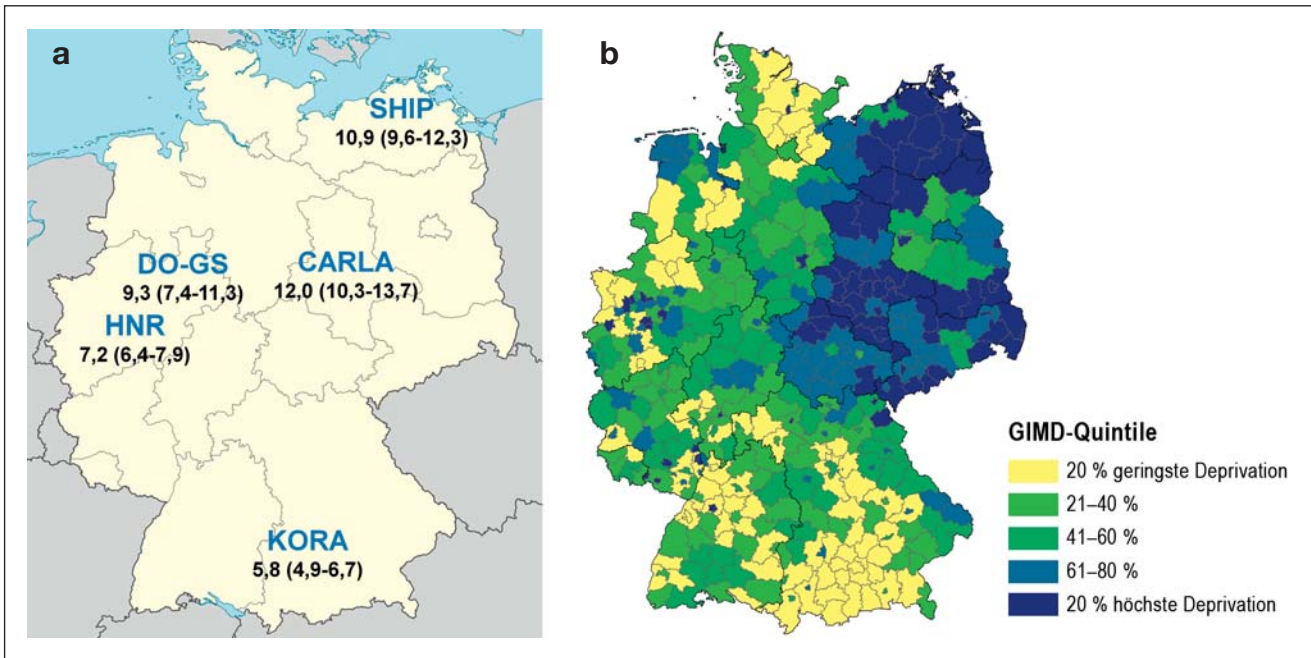


Abbildung: Prävalenz des bekannten Diabetes und regionale Deprivation in Deutschland.

a) Ergebnisse des DIAB-CORE Verbunds im BMBF-Kompetenznetz Diabetes mellitus: Prävalenz des bekannten Typ-2-Diabetes-mellitus in der Altersgruppe 45–74 Jahre. Angaben in % (95%-Konfidenzintervall); SHIP: Study of Health in Pomerania; CARLA: Cardiovascular Disease, Living, and Ageing in Halle Study; HNR: Heinz Nixdorf Recall Study; DO-GS: Dortmunder Gesundheitsstudie; KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
 b) GIMD: German Index of Multiple Deprivation (Darstellung auf Kreisebene).
 Kartographie: Werner Maier, Helmholtz Zentrum München; Kartengrundlage: VG250 (GK3), Bundesamt für Kartographie und Geodäsie
 Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Werner Maier, München.

Für zentrale Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes wie Übergewicht, Bewegungsmangel und Rauchen wurde in zahlreichen Studien ein sozialer Gradient gefunden (8). Auffällig ist auch eine Übereinstimmung der Diabetesprävalenz mit sozioökonomischen Faktoren auf Regionalebene wie der Arbeitslosenquote und der finanziellen Situation der Gemeinden. Die Anwendung eines sogenannten Index of Multiple Deprivation im DIAB-CORE-Verbund bestätigt eine Assoziation: Die Diabetesprävalenz ist in wirtschaftlich schwachen Regionen höher (8). Auch in kleinräumigen Analysen (Stadtteilebene) zeigte sich, dass strukturelle Benachteiligungen im näheren Wohnumfeld einen Einfluss auf die Diabeteshäufigkeit haben (Abbildung). So nahm mit steigender Arbeitslosigkeit die Diabetesprävalenz zu (9, 10). Neben der individuellen sozioökonomischen Situation scheint demnach auch das Leben in benachteiligten Regionen mit hoher Arbeitslosenquote und schlechter Infrastruktur mit einem höheren Diabetesrisiko assoziiert zu sein.

Als mögliche Ursachen für regionale Unterschiede der Diabeteshäufigkeit kommen zahlreiche Faktoren in Frage. Luftschadstoffe, zum Beispiel aus dem Straßenverkehr, sind ein neuentdeckter Risikofaktor für die Entwicklung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes (11). Neben regionalen Unterschieden der Luftqualität zählen Lärmbelastung, fehlende

Freizeit- und Sportmöglichkeiten und Unterschiede in der Gesundheitsversorgung dazu (8). Weiterhin gibt es unterschiedlich verteilte individuelle Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität.

Insgesamt ist die Datenlage sowohl zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland, zu den regionalen Unterschieden und zu den komplexen Interaktionen der genannten Risikofaktoren unbefriedigend. Zudem beeinträchtigen eine Reihe von potenziellen Einflussfaktoren die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. So sind zum Beispiel AOK-Versicherte bezüglich ihres Sozialstatus (Diabetesrisikofaktor) nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung (e3). Ebenso bildet eine Stichprobe von allgemeinärztlich betreuten Patienten nicht die Gesamtbevölkerung ab (4).

Werden Maßnahmen zur Diabetesfrüherkennung eingeführt oder ändern sich die diagnostischen Kriterien (zum Beispiel Umstellung von Glukose- auf HbA1c-basierte Diagnose), dann hat dies unmittelbaren Einfluss auf die Diabetesprävalenzschätzung. Für die Vergleichbarkeit von epidemiologischen Daten ist nicht nur die angewendete Methode zur Erfassung des Diabetes von Bedeutung. Da das Risiko für einen Typ-2-Diabetes etwa mit dem 50. Lebensjahr stark ansteigt, spielen schließlich die untersuchten Altersgruppen spielt die Auswahl der untersuchten Altersgruppen eine Rolle.

Schätzung der Dunkelziffer

Zwischen 1999 und 2001 wurde in der Region Augsburg (KORA S4) über Bestimmung der Nüchternblutglukose oder die 2-Stunden-Blutglukose in der Altersgruppe zwischen 55 und 74 Jahren eine Prävalenz des unentdeckten Diabetes von 8,2 % ermittelt, die in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Prävalenz des bekannten Diabetes von 8,7 % lag (12). In der Altersgruppe zwischen 35 und 59 Jahren erhielt man im kürzlich durchgeführten KORA F4-Survey eine Prävalenz des unentdeckten Diabetes von 2,0 % und des bekannten Diabetes von 2,2 % (13).

Nach ersten Einschätzungen auf der Grundlage von Labordaten (aktuelle Grenzwertempfehlungen für HbA1c oder Nüchtern- beziehungsweise Gelegenheitsglukose im Serum) in DEGS1 haben 2,1 % der Erwachsenen (Männer 3,1 %, Frauen 1,1 %) im Alter von 18–79 Jahren einen bislang unentdeckten Diabetes (2). Ein OGTT wurde in DEGS1 nicht durchgeführt, so dass die Dunkelziffer unterschätzt wird.

Folgeerkrankungen

Ein 50-jähriger männlicher Diabetespatient hat nach einer aktuellen internationalen Metaanalyse gegenüber einem altersgleichen Mann ohne Diabetes eine Reduzierung der Lebenserwartung von 5,8 Jahren, bei einem 60-jährigen Diabetespatienten beträgt diese 4,5 Jahre (e5). Die entsprechenden Schätzungen für Frauen mit Diabetes liegen bei 6,4 beziehungsweise 5,4 Jahren.

In der Region Augsburg wurde die Sterblichkeit von über 13 400 Teilnehmern an den MONICA/KORA-Surveys im Alter 25–75 Jahre erfasst (14). Dabei interessierte vor allem der Zusammenhang der Sterblichkeit mit dem Einkommen. In der niedrigsten Einkommensgruppe reduzierte das Vorliegen eines Diabetes bei Männern die Lebenserwartung im Vergleich zu Personen ohne Diabetes um durchschnittlich 8,0 Jahre. In allen übrigen Einkommensgruppen zeigte sich eine mittlere Reduktion der Lebenserwartung um 4,9 Jahre bei Männern mit Diabetes. Bei Frauen mit Diabetes fand man einkommensunabhängig eine Reduktion der Lebenserwartung gegenüber Frauen ohne Diabetes von 5,8 Jahren. Bei Männern scheint nach dieser Studie die Kombination von niedrigem Einkommen und Diabetes eine besonders ungünstige Prognose darzustellen (14). Lebensstilfaktoren oder Unterschiede in der Versorgung können Ursache für diese besonders hohe Reduktion der Lebenserwartung darstellen.

Die Relevanz des unentdeckten Diabetes lässt sich an einer vergleichbar hohen Mortalität wie beim diagnostizierten Diabetes ablesen. So war in der KORA-Studie die Mortalität auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren sowohl beim unentdeckten als auch beim diagnostizierten Diabetes um den Faktor 2,4 im Vergleich zu normoglykämischen Probanden erhöht (15).

Die verringerte Lebenserwartung wird im Wesentlichen auf kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen zurückgeführt, die beide häufiger bei Typ-2-Diabetes auftreten. In der MONICA/KORA-Studie war das Herzinfarkttrisiko bei Männern vierfach und bei Frauen sechsfach erhöht (e6). Bei den Krebserkrankungen sind bei Typ-2-Diabetes-Assoziationen mit hepatozellulärem, Pankreas-, Gallenblasen-, Kolon-, Endometrium- und Mammakarzinom beschrieben worden (16, 17). Das Krebsrisiko von Diabetespatienten ist zwischen 20 % (Mammakarzinom) und 150 % (hepatozelluläres Karzinom) gegenüber Menschen ohne Diabetes erhöht (18).

Obwohl schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Erblindung und Amputation noch deutlich häufiger bei Menschen mit Diabetes auftreten, hat sich die Situation in den letzten Jahren verbessert. Hierzu haben neben Verbesserungen in der Diabetestherapie wahrscheinlich auch die Einführung von Disease-Management-Programmen (DMP) beigetragen. Es gibt erste Untersuchungen, die auf eine niedrigere Mortalität bei DMP-Teilnehmern im Vergleich zu Nichtteilnehmern hinweisen (19). Nach einer aktuellen Studie aus Baden-Württemberg (2008) können 58 % des Erblindungsrisikos bei Menschen mit Diabetes und 9 % des Erblindungsrisikos in der Gesamtbevölkerung dem Diabetes zugeschrieben werden (20). Das alters- und geschlechtsadjustierte Erblindungsrisiko war für Personen mit Diabetes etwa 2,5-fach erhöht.

Die Erblindungsinzidenzen pro 100 000 Personenjahre lagen bei 21 in der diabetischen und 9 in der nichtdiabetischen Bevölkerung (20). Diese Inzidenzen waren signifikant geringer als in Württemberg-Hohenzollern in den 1990er Jahren (21). Auch Amputationen sind seit den 1990er Jahren rückläufig, obwohl das Risiko für eine Amputation oberhalb des Fußknöchels 2005 bei Männern mit Typ-2-Diabetes weiterhin neunfach und bei Frauen sechsfach erhöht war (22). Daher ist die weitere Untersuchung von Inzidenzen dieser Folgeerkrankungen erforderlich, um den Trend zu evaluieren.

Genetische Prädisposition

Weltweit konnte in den vergangenen Jahren ein starker Anstieg der Diabetesprävalenz beobachtet werden, der durch steigende Lebenserwartung und durch Prävalenzzuwächse in den einzelnen Altersgruppen erklärt werden kann (e7). Daher scheint die Frage, ob genetische Faktoren eine Rolle in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes spielen, zuerst unbegründet, denn der Prävalenzanstieg verläuft zu schnell, um durch genetische Ursachen erklärt werden zu können (e8). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass erbliche Faktoren einen relevanten Einfluss auf das Diabetesrisiko haben. Zum einen zeigen Zwillings- und Familienstudien, dass der Typ-2-Diabetes eine starke erbliche Komponente (auf > 50 % geschätzt) aufweist (e9). Zum anderen legen aktuelle Studien, die im Folgenden diskutiert werden, nahe,

dass es eine genetische Prädisposition dafür gibt, unter „diabetogenen“ Umweltbedingungen wie hochkalorischer Ernährung und Bewegungsarmut auch tatsächlich einen Diabetes zu entwickeln.

Risikogenvarianten

Seit 2006 ist die Zahl der bekannten Genvarianten, die mit Typ-2-Diabetes-Risiko assoziiert sind, sprunghaft angestiegen – was auf technologische Neuerungen und internationale Kooperationen zurückführbar ist. Mit der Entwicklung von Genchips, die die Bestimmung von bis zu 5 Millionen Einzelbasenpaaraustauschen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) im Genom erlauben, wurden genomweite Assoziationsstudien möglich, in denen hypothesenfrei nach Genorten gesucht werden kann, die mit Erkrankungen zusammenhängen (23). Außerdem wurde klar, dass die Stärke der Assoziationen zwischen SNPs und komplexen Erkrankungen meist gering ist, so dass nur große internationale Konsortien statistisch valide Ergebnisse liefern (24, 25).

Derzeit liegt die Anzahl der bekannten Genorte, in denen es Varianten gibt, die das Typ-2-Diabetes-Risiko beeinflussen, bei > 60 (26–30). Damit ähnelt der genetische Hintergrund des Typ-2-Diabetes dem von kardiovaskulären Erkrankungen oder Adipositas (e10, e11): Es gibt viele Genvarianten, die zum Erkrankungsrisiko beitragen. Diese Risikovarianten sind sehr weit verbreitet. Zum Teil sind an bestimmten Genorten die diabetesassoziierten Varianten häufiger vertreten als diabetesprotektive Varianten. Ebenso ist ihnen gemeinsam, dass die beobachteten Assoziationen recht schwach sind, da jede einzelne Risikogenvariante das Diabetesrisiko nur um den Faktor 1,05–1,4 erhöht (26).

Bislang liegen die meisten Diabetesrisiko-assoziierten SNPs in oder in der Nähe von Genen, die für Proteine kodieren, für die eine Rolle in der Pankreasentwicklung, Betazellfunktion oder Insulinfreisetzung beschrieben oder vermutet wurde. Diese Befunde verweisen darauf, dass die Fähigkeit der Betazellen zur Insulinsekretion sowie zur Proliferation/Regeneration maßgeblich genetisch determiniert ist und dass die genetische Ausstattung der Betazellen unter Stress- oder Umweltbedingungen, die häufig zu Insulinresistenz führen – wie beispielsweise lebensstilbedingter Adipositas –, darüber entscheidet, ob der vermehrte Insulinbedarf durch verstärkte Insulinfreisetzung kompensiert werden kann (Person bleibt gesund) oder nicht (Person entwickelt einen Typ-2-Diabetes).

Diabetesrisikogene als Prädiktoren der Erkrankung?

In verschiedenen Studien wurde geprüft, ob mit Informationen zu Genvarianten Personen mit prävalentem beziehungsweise inzidentem Typ-2-Diabetes von Personen ohne Diabetes unterschieden werden können. Das übliche Verfahren ist die c-Statistik (entspricht der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic [ROC]-Kurve). Kombinationen von SNPs allein führen zu c-Werten < 0,65, was deutlich

näher an 0,5 (äquivalent einem Münzwurf) als 1,0 (perfekte Prädiktion) liegt (26, 31, 32). Zudem wurde getestet, ob SNP-Daten Prädiktionsmodelle verbessern können, die auf Alter, Geschlecht, Adipositas, klinisch-metabolischen und Lebensstilfaktoren beruhen und die c-Werte zwischen 0,66 und 0,91 erreichten (31).

Zwar zeigten einzelne Studien statistisch signifikante Verbesserungen der c-Statistik, diese liegen aber bei $\leq 0,03$ (31, 32). Zu dieser geringen Verbesserung der Diabetesprädiktion passt die Abschätzung, dass mit den bekannten > 60 Risikogenvarianten nur etwa 10–15 % der erblichen Komponente des Typ-2-Diabetes (also weniger als 10 % des gesamten individuellen Diabetesrisikos, das auch durch Umwelt- und Lebensstilfaktoren beeinflusst wird) erklärt werden (30). Daher ist die Bestimmung genetischer Varianten derzeit nicht sinnvoll, um das individuelle Typ-2-Diabetes-Risiko im Sinne einer „personalisierten Medizin“ vorherzusagen. Dies gilt auch für den Einsatz genetischer Daten, um personalisierte Therapieoptionen zu entwerfen.

Klassische Risikotests ohne genetische Daten sind geeignet, Personen mit hohem Risiko zu identifizieren, nicht aber, um ein individuelles Risiko in Prozent über einen bestimmten Zeitraum vorherzusagen (33, 34). Damit bleibt die Prädiktion des Typ-2-Diabetes optimierbar, was nicht nur im Hinblick auf eine frühzeitige Diabetesdiagnose mit entsprechend früherer Therapie eine Herausforderung darstellt, um chronische Spätkomplikationen zu vermeiden. Jüngere Studien zeigen zudem, dass bereits Personen mit erhöhten Werten der Nüchternblutglukose oder gestörter Glukosetoleranz (auch als „Prädiabetes“ bezeichnet) verstärkt an Frühformen mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen leiden (35). Dies unterstreicht die Notwendigkeit besserer Prädiktionsinstrumente. Gerade Personen, die sowohl bestimmte Risikogene als auch einen „diabetogenen“ Lebensstil aufweisen, haben demnach ein hohes Risiko, bereits im jüngeren Lebensalter zu erkranken, und könnten durch präzisere Vorhersage ihres Diabetesrisikos von den Scores profitieren.

Risiko für Typ-2-Diabetes: epigenetische Ursachen oder Gen-Umwelt-Interaktionen?

Noch ist die Frage offen, warum trotz vieler Studien der größte Teil der erblichen Komponente des Typ-2-Diabetes unerklärt bleibt. Bislang wurden jedoch nur SNPs untersucht, bei denen die seltene Variante mit einer Frequenz von mindestens 1–5 % vorkommt. Es wird spekuliert, dass weitere, seltene Formen der genetischen Variation, die man durch neue Sequenziermethoden detektieren kann, sowie Duplikationen oder Insertionen im Genom, die Prädiktion verbessern können (e12). Erste Daten verweisen auch auf eine Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen, da in kleineren Studien eine Abhängigkeit des metabolischen Effektes körperlicher Bewegung von bestimmten Genvarianten beobachtet wurde (36, 37).

Ebenso ist es möglich, dass epigenetische Veränderungen wie die DNA-Methylierung zur unerklärten erblichen Komponente beitragen (38). Veränderungen von Methylierungsmustern sowie Störungen des Glukosestoffwechsels konnten bei Menschen nachgewiesen werden, die in utero dem Nahrungsmangel während des holländischen Hungerwinters 1944/45 ausgesetzt waren (39, 40). Künftige Studien werden zeigen, welche weiteren Umweltfaktoren einen Einfluss auf Methylierungsmuster haben und ob diese epigenetischen Veränderungen zum Diabetesrisiko beitragen.

KERNAUSSAGEN

- Aktuelle Daten aus der bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ergeben, dass 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18–79 Jahren einen bekannten (ärztlich diagnostizierten) Diabetes aufweisen.
- Weitere 2–7 % der erwachsenen Bevölkerung dürften an Diabetes leiden, ohne davon zu wissen (Dunkelziffer).
- Ergebnisse aus dem DIAB-CORE-Verbund des Kompetenznetzes Diabetes zeigen erhebliche regionale Unterschiede (Nordost-Süd-Gefälle) in der altersstandardisierten Prävalenz des selbstberichteten Diabetes in Deutschland.
- Es sind derzeit > 60 Genvarianten bekannt, die statistisch signifikante, aber relativ schwache Assoziationen mit dem Typ-2-Diabetes-Risiko aufzeigen.
- Bislang bleibt der größte Teil der genetischen Komponente des Typ-2-Diabetes unverstanden, und genetische Daten können noch nicht sinnvoll für die individualisierte Risikoabschätzung des Typ-2-Diabetes verwendet werden.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. med. Teresa Tamayo und Prof. Dr. Dr. Andrea Icks für wertvolle Beiträge und Kommentare bei der Abfassung des Manuskripts.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, das krankheitsbezogene Kompetenznetz Diabetes mellitus (BMBF) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) e. V.

Interessenkonflikt

PD Dr. Rathmann hat im Rahmen von Vorträgen und Beratertätigkeiten Honorare von den folgenden Firmen erhalten: BMS, Eli Lilly, NovoNordisk, IMS HEALTH, Sanofi-Aventis.

Prof. Roden hat im Rahmen von Vorträgen und Beratertätigkeiten Honorare von den folgenden Firmen erhalten: Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, NovoNordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Andromeda Biotech und Hypo-Safe.

PD Dr. Herder hat im Rahmen von Vorträgen und Beratertätigkeiten Honorare von den folgenden Firmen erhalten: XOMA, NovoNordisk, Laboratori Guidotti.

Dr. Scheidt-Nave erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 7. 2012, revidierte Fassung angenommen: 8. 1. 2013

LITERATUR

1. Köster I, Schubert I, Huppertz E: Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000–2009. Dtsch Med Wochenschr 2012; 137: 1013–6.
2. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; (in press).
3. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Scheidt-Nave C: Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Werden wir immer dicker? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; (in press).
4. Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, et al.: Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 18–25.
5. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, et al.: Incidence of type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabet Med 2009; 26: 1212–9.
6. Schipf S, Werner A, Tamayo T, et al.: Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45–74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). Diabet Med 2012; 29: e88–95.
7. Tamayo T, Rathmann W. Typ-2-Diabetes. Epidemiologie – neue Daten. Kompendium Diabetes 2012; 7: 32–4
8. Maier W, Holle R, Hunger M, et al.: The Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies DIAB-CORE consortium: The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies. Diabet Med 2013; 30: e78–86.
9. Mueller G, Berger K: The influence of neighbourhood deprivation on the prevalence of diabetes in 25- to 74-year-old individuals: first results from the Dortmund Health Study. Diabet Med 2012; 29: 831–3.
10. Müller G, Kluttig K, Greiser KH, et al., for the DIAB-CORE Consortium: Regional and neighborhood disparities in the risk of type 2 diabetes: results from five population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). Am J Epidemiol 2013; (in press).
11. Krämer U, Herder C, Sugiri D, et al.: Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. Environ Health Perspect 2010; 118: 1273–9.
12. Rathmann W, Hasstert B, Icks A, et al.: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003; 46: 182–9.
13. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, et al.: Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35–59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. Diabet Med 2010; 27: 360–2.
14. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A: Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. BMC Public Health 2010; 10: 135.
15. Kowall B, Rathmann W, Heier M, et al.: Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality. Eur J Epidemiol 2011; 26: 637–45.

16. Müssig K, Staiger H, Kantartzis K, Fritsche A, Kanz L, Häring HU: Type 2 diabetes mellitus and risk of malignancy: is there a strategy to identify a subphenotype of patients with increased susceptibility to endogenous and exogenous hyperinsulinism? *Diabet Med* 2011; 28: 276–86.
17. Faulds MH, Dahlman-Wright K: Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 58–61.
18. Nicolucci A: Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 87–95.
19. Drabik A, Büscher G, Thomas K, Graf C, Müller D, Stock S: Patients with type 2 diabetes benefit from primary care-based disease management: a propensity score matched survival time analysis. *Popul Health Manag* 2012; 15: 241–7.
20. Genz J, Scheer M, Trautner C, Zöllner I, Giani G, Icks A: Reduced incidence of blindness in relation to diabetes mellitus in southern Germany? *Diabet Med* 2010; 27: 1138–43.
21. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M: Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998. *Diabetologia* 2001; 44: 147–50.
22. Icks A, Haastert B, Trautner C, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F: Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data, Germany, 2005–2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 500–4.
23. Manolio TA: Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 166–76.
24. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al.: New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42: 105–16.
25. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al.: Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42: 579–89.
26. Herder C, Roden M: Genetics of type 2 diabetes. Pathophysiological and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 679–92.
27. Kooner JS, Saleheen D, Sim X, et al.: Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet* 2011; 43: 984–9.
28. Cho YS, Chen CH, Hu C, et al.: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet* 2012; 44: 67–72.
29. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, et al.: Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 1–16.
30. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al.: Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981–90.
31. Herder C, Karakas M, Koenig W: Biomarkers for the prediction of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 52–66.
32. Willems SM, Mihaescu R, Sijbrands EJG, van Duijn CM, Janssens ACJW: A methodological perspective on genetic risk prediction studies in type 2 diabetes: recommendations for future research. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 511–8.
33. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB: Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev* 2011; 33: 46–62.
34. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al.: Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012; 345: e5900.
35. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90.
36. Kacerovsky-Bielez G, Kacerovsky M, Chmelik M, et al.: A single nucleotide polymorphism associates with the response of muscle ATP synthesis to long-term exercise training in relatives of type 2 diabetic humans. *Diabetes Care* 2012; 35: 350–7.
37. Jenkins NT, McKenzie JA, Damcott CM, Witkowski S, Hagberg JM: Endurance exercise training effects on body fatness, VO₂max, HDL-C subfractions, and glucose tolerance are influenced by a PLIN haplotype in older Caucasians. *J Appl Physiol* 2010; 108: 498–506.
38. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH: Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 153: 1025–30.
39. De Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW, et al.: Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care* 2006; 29: 1897–901.
40. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al.: Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17046–9.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Michael Roden
 Institut für Klinische Diabetologie
 Deutsches Diabetes-Zentrum
 Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Kliniken für Endokrinologie und Diabetologie und
 Stoffwechselkrankheiten
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Auf'm Hennekamp 65
 40225 Düsseldorf
 michael.roden@ddz.uni-duesseldorf.de

Zitierweise

Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C:
 Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(19): 331–7.
 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0331



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1913

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion

Wolfgang Rathmann, Christa Scheidt-Nave, Michael Roden, Christian Herder

eLITERATUR

- e1. Molenaar EA, Van Ameijden EJ, Grobbee DE, Numans ME: Comparison of routine care self-reported and biometrical data on hypertension and diabetes: results of the Utrecht Health Project. *Eur J Public Health* 2007; 17: 199–205.
- e2. Report of a WHO/IDF Consultation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: World Health Organization 2006.
- e3. Hoffmann F, Icks A: Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 919–23.
- e4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311–21.
- e5. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, et al.: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
- e6. Icks A, Dickhaus T, Hörmann A, et al.: Lower incidence of myocardial infarction in non-diabetic subjects and in diabetic women, but not in diabetic men, in the population aged 25 to 74 years. Findings from the MONICA/KORA myocardial infarction registry in Southern Germany, 1985–2006. *Diabetologia* 2009; 52: 1836–41.
- e7. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS: Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; e43336.
- e8. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ: The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 228–36.
- e9. Nolan CJ, Damm P, Prentki M: Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011; 378: 169–81.
- e10. Erdmann J, Linsel-Nitschke P, Schunkert H: Genetic causes of myocardial infarction: new insights from genome-wide association studies. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 694–9.
- e11. Herrera BM, Lindgren CM: The genetics of obesity. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 498–505.
- e12. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al.: Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444–54.