

# Prädiabetes birgt hohes Risiko für manifeste Zuckerkrankheit

## Lebensstilmodifikationen als Basis der Diabetesprävention

Beim Prädiabetes liegen glykämische Parameter vor, die zwar den Diabetesschwellenwert noch nicht erreichen, aber doch über den Normalwerten liegen. 5 bis 10 Prozent der Prädiabetiker entwickeln jährlich einen Diabetes mellitus. Prädiabetes ist mit Insulinresistenz und Betazell dysfunktion assoziiert und kann Nieren, Nerven und Augen schädigen sowie das Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen erhöhen.

### LANCET

Für den Prädiabetes gibt es unterschiedliche Klassifikationssysteme. Die American Diabetes Association (ADA) hat folgende diagnostische Kriterien definiert (Parameter gemessen im venösen Plasma):

- ❖ IGT («impaired glucose tolerance», eingeschränkte Glukosetoleranz): < 7,0 mmol/l (nüchtern); 7,8–11,0 mmol/l (2-h-Wert im oralen Glukosetoleranztest [OGTT])
- ❖ IFG («impaired fasting glucose», Nüchternhyperglykämie): 5,6–6,9 mmol/l
- ❖ HbA<sub>1c</sub>: 5,7–6,4%.

Viele Menschen mit IGT weisen keine IFG auf und umgekehrt. Liegt sowohl eine IGT als auch eine IFG vor, kann das auf eine weiter fortgeschrittene Störung der Glukosehomöostase hinweisen. Die Prävalenzen von IFG und IGT variieren

in unterschiedlichen ethnischen Gruppen, beide Störungen werden jedoch bei über 40-Jährigen öfter beobachtet. Männer sind häufiger von einer IFG betroffen als Frauen, die Gründe hierfür sind jedoch weitgehend unklar.

Die Prävalenz des Prädiabetes nimmt zu. Von den über 20-jährigen US-Amerikanern sollen dem bevölkerungsbasierten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zufolge in den Jahren 2005 bis 2008 35 Prozent einen Prädiabetes aufgewiesen haben; bei den über 65-Jährigen waren es sogar 50 Prozent. Experten gehen davon aus, dass die Häufigkeit des Prädiabetes weiterhin zunehmen wird und dass bis zum Jahr 2030 weltweit 472 Millionen Menschen eine IGT aufweisen werden.

### Vom Prädiabetes zum Diabetes

Ungefähr 5 bis 10 Prozent der Prädiabetiker entwickeln jährlich einen Diabetes mellitus, wobei die Konversionsraten je nach Population und Prädiabetesdefinition variieren. Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass jedes Jahr 4 bis 6 Prozent der Menschen mit isolierter IGT und 6 bis 9 Prozent der Menschen mit isolierter IFG einen Diabetes mellitus entwickeln. Liegt sowohl eine IFG als auch eine IGT vor, beträgt die jährliche Konversionsrate sogar 15 bis 19 Prozent. Einem ADA Expert Panel zufolge entwickeln bis zu 70 Prozent der Prädiabetiker im Lauf der Zeit einen Diabetes mellitus.

### Vom Prädiabetes zurück zur Normoglykämie

Doch ist auch eine andere Entwicklung möglich: Prädiabetiker können eine Normoglykämie wiedererlangen. In verschiedenen Studien wurde berichtet, dass das Diabetesrisiko von Prädiabetikern nach Lebensstilinterventionen und medikamentöser Therapie sank. In einer populationsbasierten englischen Beobachtungsstudie, die den natürlichen Diabetesverlauf untersuchte, wiesen 55 bis 80 Prozent der Teilnehmer, die zu Beginn der Studie eine Nüchternhyperglykämie gezeigt hatten, nach einer zehnjährigen Nachbeobachtungszeit normale Nüchternblutzuckerwerte auf. Andere Studien berichten über niedrigere Konversionsraten – beispielsweise betrug diese in der Diabetes Prevention Program Outcomes Study bei den Kontrollpersonen 19 Prozent.

### Schäden an Nieren, Nerven, Augen und Gefäßen

Menschen mit Prädiabetes können bereits Endorganschäden aufweisen, beispielsweise an Augen, Nieren, Blutgefäßen und am Herzen. So ergab der National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2006), dass Mikro- und Makroalbuminurie zunehmen, wenn sich die Glykämie verschlechtert.

## Merksätze

- ❖ Prädiabetiker haben ein hohes Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.
- ❖ Bereits ein Prädiabetes kann zu Schäden an Nieren und Nerven führen.
- ❖ Lebensstilinterventionen tragen wesentlich zur Diabetesprävention bei: Prädiabetiker sollten eine Gewichtsabnahme von mehr als 7 Prozent anstreben und regelmässig für körperliche Aktivität sorgen (wöchentlich 150 min Bewegung von moderater Intensität).
- ❖ Metformin kann Prädiabetikern gegeben werden, die nicht in der Lage sind, Lebensstilmodifikationen durchzuführen.

tert – das heisst von der Normoglykämie (6% Prävalenz der Mikroalbuminurie und 0,6% Prävalenz der Makroalbuminurie) über die IFG (10% und 1,1%) und den noch nicht diagnostizierten Diabetes (29% und 3,3%) bis hin zum diagnostizierten Diabetes (29% und 7,7%). Auch andere Daten (vermehrte Albuminausscheidung, Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate als früher Marker einer Nierenbeteiligung bei Hyperglykämie) sprechen dafür, dass nephropathische Veränderungen schon im prädiabetischen Stadium vorliegen können.

Auch die Nerven können bei Prädiabetes bereits beeinträchtigt sein. So finden sich insbesondere Zeichen einer autonomen Neuropathie wie eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, erhöhte Prävalenz der erektilen Dysfunktion bei prädiabetischen Männern und schlechtere Ergebnisse bei der Überprüfung sympathischer und parasympathischer Nervenfunktionen. Darüber hinaus beobachtet man Zeichen einer sensomotorischen Neuropathie bei Prädiabetes. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass Prädiabetes mit einem erhöhten Risiko für eine diabetische Retinopathie assoziiert sein kann.

Querschnittsstudien ergaben, dass bereits eine milde oder mässige Hyperglykämie das vaskuläre Risiko erhöht, denn Menschen mit Nüchternhyperglykämie oder erhöhtem 2-h-Wert, die noch unter dem Diabetesschwellenwert lagen, wiesen bereits eine erhöhte Prävalenz der koronaren Herzkrank-

heit auf. Weniger klar ist der Zusammenhang zwischen Prädiabetes und zerebrovaskulärer Erkrankung beziehungsweise Aortenaneurysma.

**Behandlung**

**Lebensstilinterventionen**

Primäres Ziel von Lebensstilinterventionen ist es, die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes sowie diabetesassoziierte Komplikationen zu verhindern oder hinauszuzögern. Adipositas und körperliche Inaktivität sind die beiden wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für Diabetes, weshalb Änderungen des Lebensstils auf diese beiden Faktoren abzielen. Die Finnish Diabetes Prevention Study und das US-amerikanische Diabetes Prevention Program (DPP) mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren berichten über eine Risikoreduktion von 58 Prozent, nachdem Massnahmen zur Gewichtsreduktion, eine Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität vorgenommen worden waren. Im DPP reduzierte jedes abgenommene Kilogramm Körpergewicht das Risiko um 16 Prozent. Erfolgreiche Lebensstilmodifikationen scheinen die Insulinsensitivität und die Betazellfunktion zu verbessern.

**Antidiabetika**

Metformin wirkt sich günstig auf BMI und Lipidprofil aus und hat sich in Studien als sicher erwiesen (es wurde nur über geringe gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet). In einer Studie senkte Metformin bei Menschen mit IGT das Risiko für einen Typ-2-Diabetes um 45 Prozent. In der indischen DPP-1-Studie war Metformin ähnlich erfolgreich wie eine Lebensstilmodifikation, im US-amerikanischen DPP erwies sich Metformin im Vergleich zu Lebensstilinterventionen als weniger wirksam. Bei Prädiabetikern, die einen höheren Ausgangs-BMI und höhere Nüchternblutzuckerwerte aufwiesen, war der Nutzen von Metformin grösser als bei schlankeren Teilnehmern mit niedrigeren Nüchternblutzuckerkonzentrationen. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin waren in den meisten Fällen mild bis mässig ausgeprägt, sodass die Intervention sicher zu sein schien.

Pioglitazon erwies sich in der ACT-NOW-Studie bei Adipösen mit IGT als wirksam. Das Diabetesrisiko nahm um mehr als 70 Prozent ab, und die Pioglitazontherapie war mit einer Besserung von diastolischem Blutdruck und HDL-Cholesterin sowie mit einer reduzierten Rate einer Intima-Media-Verdickung der Karotis assoziiert. Jedoch nahmen die Teilnehmer unter Pioglitazon durchschnittlich 3 kg mehr an Gewicht zu als diejenigen, die Plazebo erhielten, und sie entwickelten häufiger Ödeme (13% vs. 6%). In der Literatur wird über einen möglichen Zusammenhang zwischen Pioglitazon und Blasenkrebs berichtet, deswegen sollten Patienten mit Blasenkrebs in der Anamnese oder mit einer unerklärten Hämaturie dieses Medikament wahrscheinlich nicht erhalten. In der indischen DPP-2-Studie wurde während einer 3-jährigen Studienphase kein Unterschied zwischen alleinigen Lebensstilinterventionen und Lebensstilinterventionen plus Pioglitazon beobachtet.

Die GLP-1-Analoga Exenatid und Liraglutid bewirkten bei adipösen Patienten einen anhaltenden Gewichtsverlust und führten während einer 1- bis 2-jährigen Nachbeobachtungs-

**Bei Prädiabetes: Früh und konsequent behandeln**

Wenn es gelingt, bei Prädiabetikern auch nur vorübergehend eine normale Glukoseregulation wiederherzustellen, sinkt das Risiko eines zukünftigen Diabetes mellitus signifikant. Darauf weisen die Ergebnisse der Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) hin. Die DPPOS ist eine Follow-up-Studie, in der Teilnehmer aus dem Diabetes Prevention Program (DPP) nachbeobachtet werden. In einer aktuellen Analyse wurden die Daten von 1990 Teilnehmern ausgewertet, die aufgrund ihres hohen Diabetesrisikos im Rahmen des DPP mit Lebensstilinterventionen, Metformin oder Plazebo behandelt worden waren und die während der medianen DPPOS-Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren entweder einen persistierenden Prädiabetes aufwiesen oder eine normale Glukoseregulation wiedererlangt hatten. Es stellte sich heraus, dass diejenigen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während des DPP auch nur eine vorübergehende Normalisierung ihrer Blutzuckerregulation erreicht hatten, während der DPPOS-Nachbeobachtungszeit ein um 56 Prozent reduziertes Diabetesrisiko aufwiesen – und zwar unabhängig davon, welchem Behandlungsarm sie angehört hatten. Prädiabetiker, die eine Normoglykämie wiedererlangen, haben auch langfristig ein signifikant geringeres Diabetesrisiko, fassen die DPPOS-Autoren im «Lancet» zusammen. Deshalb sollten Hochrisikopatienten ihrer Ansicht nach bereits frühzeitig eine aggressive blutzuckersenkende Behandlung erhalten.

Quelle: Leigh Perreault 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: 2243–2251.

zeit zu einer vermehrten Umkehr eines Prädiabetes zu einer Normoglykämie. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen.

Alphaglukosidasehemmer wie Acarbose oder Voglibose können bei Menschen mit IGT das Diabetesrisiko ebenfalls senken. Doch führen sie häufig zu unerwünschten Wirkungen wie Flatulenz und Diarrhö.

#### Weitere Medikamente

Das Antiadipositasmedikament Orlistat ist ein gastrointestinaler Lipaseinhibitor. In einer Post-hoc-Analyse adipöser Probanden war Orlistat mit einer ausgeprägteren Gewichtsabnahme assoziiert als Placebo (6,7 kg vs. 3,8 kg). Darüber hinaus reduzierte Orlistat während einer Nachbeobachtungszeit von 1,5 Jahren die Konversionsrate von IGT zu Diabetes signifikant (7,6% vs. 3,0%). Mindestens eine randomisierte 6-monatige Studie berichtete darüber, dass Prädiabetiker, die mit Fenofibrat behandelt wurden, häufiger wieder normoglykämisch wurden (>50%) als Probanden unter Placebo (30%). Experten gehen davon aus, dass die Lipotoxizität in der Entwicklung des Diabetes eine wichtige Rolle spielt; deshalb könnten die genannten Befunde von erheblicher klinischer Bedeutung sein.

Ob Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sich auf die Entwicklung eines Diabetes auswirken, wird derzeit lebhaft diskutiert. Sekundäranalysen von Hypertoniestudien weisen darauf hin, dass Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker erhalten, eine geringere Diabetesinzidenz aufweisen als Patienten, die andere Medikamente oder Placebo bekommen. Doch ist die Wirkung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems viel geringer als diejenige von Antidiabetika, weshalb sie nicht zur Behandlung des Prädiabetes empfohlen werden.

#### Bariatrische Chirurgie

Bei Patienten mit morbidem Adipositas sind bariatrische Operationen mit einem anhaltenden Gewichtsverlust assoziiert; ebenso sind die 2-Jahres- und die 10-Jahres-Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei diesen Patienten wesentlich niedriger, und bei Patienten mit Blutzuckerwerten über 4,5 mmol/l sinkt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Für andere gewichtsreduzierende Massnahmen wurden keine entsprechenden Benefits berichtet.

#### Langfristige Effekte von Lebensstilinterventionen und Antidiabetika

Verschiedene Studien sprechen dafür, dass Lebensstilmodifikationen und medikamentöse Interventionen das Diabetesrisiko langfristig senken oder den Beginn der Erkrankung hinauszögern. So zeigte sich in der 20-jährigen Nachbeobachtungszeit der DaQuing Diabetes Prevention Study, dass bei den Probanden, die Lebensstilmodifikationen vornahmen, die Entwicklung eines Diabetes mellitus um durchschnittlich 3,6 Jahre verzögert wurde. In derselben Studie waren Lebensstilinterventionen auch mit einer fast 50-prozentigen Reduktion des relativen Risikos einer schweren Retinopathie assoziiert, während andere mikrovaskuläre Komplikationen wie Neuropathie und Nephropathie ähnlich häufig wie bei den Kontrollpersonen auftraten. In der DPP

Outcomes Study konnte das Diabetesrisiko erheblich gesenkt werden, wenn Prädiabetiker zu irgendeinem Zeitpunkt auch nur eine transiente Normoglykämie erreichten (siehe *Kasten*).

#### Empfehlungen für die Praxis

Prädiabetes geht nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus und dessen Komplikationen einher, sondern kann auch Nieren und Nerven schädigen. Deswegen sind die Identifizierung und Behandlung von Prädiabetikern von grosser Bedeutung. Neuere Forschungsarbeiten weisen darauf hin, dass die Progression zu einem Diabetes mellitus aufgehalten werden kann; so ergaben randomisierte Studien, dass Lebensstilinterventionen und verschiedene Antidiabetika der Entwicklung eines Diabetes mellitus entgegenwirken können.

Konkret sollten Prädiabetiker eine Gewichtsreduktion von mehr als 7 Prozent anstreben und wöchentlich 150 Minuten Bewegung einplanen (körperliche Aktivität von moderater Intensität). Angesichts langfristiger Sicherheitsdaten zu Metformin kann dieses Antidiabetikum Prädiabetikern gegeben werden, die nicht in der Lage sind, Lebensstilinterventionen durchzuführen oder einzuhalten. ❖

#### Andrea Wülker

##### Quelle:

Adam G. Tabák et al.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–2290.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.