

DISSERTATION

Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes in der Berliner  
Altersstudie II: Verlaufsdaten zu Prävalenz, Inzidenz und  
diabetesassoziierten Erkrankungen

Diabetes mellitus type 2 and Prediabetes in the Berlin Aging  
Study II: Longitudinal data on prevalence, incidence, and  
diabetes-related complications

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanne Helene Spieker

Erstbetreuung: Prof. Dr. rer. nat. Ilja Demuth

Datum der Promotion: 28.02.2025



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Abstract (deutsch) .....	1
Abstract (englisch).....	3
1 Einleitung.....	5
2 Methodik.....	8
2.1. Studienpopulation .....	8
2.1.3 Ausschlusskriterien .....	8
2.2 Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) .....	9
2.3 Prädiabetes.....	9
2.4 Kovariablen .....	9
2.4.1 Diabetes Complications Severity Index (DCSI).....	9
2.4.2 Body mass index (BMI) .....	9
2.4.3 Packyears.....	10
2.4.4 Morbiditätsindex .....	10
2.4.5 RAPA (rapid assessment of physical activity) .....	10
2.5 Statistische Analyse.....	10
3 Ergebnisse .....	12
3.1 Prädiabetes – Prävalenz, Inzidenz .....	12
3.2 Prädiabetes – Status zum Zeitpunkt der Folgerhebung.....	12
3.3 Prädiabetes – Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 .....	14
3.4 Prädiabetes – DCSI .....	18
4 Diskussion, Limitationen der Arbeit, weiterführende Fragen.....	19
4.1 Diskussion.....	19
4.2 Stärken und Limitationen der Arbeit.....	23

---

4.3 Weiterführende Fragen .....	24
Literaturverzeichnis .....	26
Eidesstattliche Versicherung .....	30
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	31
Auszug aus der Journal Summary List.....	32
Druckexemplar der Publikation.....	39
Lebenslauf .....	50
Komplette Publikationsliste.....	51
Danksagung .....	52

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1. Charakteristika der Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes der BASE-II bei Ersterhebung (n=398) und Folgerhebung (n=478).....</b>	<b>13</b>
<b>Tabelle 2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren von Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes bei der Ersterhebung (n=398), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=66) vs. nicht entwickelt (n=329) haben (n=3 fehlende Werte)....</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle 3. Geschlechtergetrennte Betrachtung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren – Männliche Probanden mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n=198), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=34) vs. nicht entwickelt (n=163) haben (n=1 fehlender Wert).....</b>	<b>16</b>
<b>Tabelle 4. Geschlechtergetrennte Betrachtung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren – Weibliche Probandinnen mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n=200), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=32) vs. nicht entwickelt (n=168) haben. ....</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 5. Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) in der Folgerhebung: Kumulative Inzidenz und Inzidenzrate pro 1000 Personenjahren (PJ) je nach Glukoselaborparameter zum Ersterhebungszeitpunkt (fehlende Werte: IFG 3; IGT 15; HbA1c 5).....</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 6. DCSI-Kategorien in der Folgerhebung – Vergleich von Probandinnen und Probanden mit normoglykämien Glukosewerten und Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes.....</b>	<b>18</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1. Diabetes-Status zum Zeitpunkt der Folgerhebung von Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern bei Ersterhebung (Daten für beide Erhebungszeiträume vorhanden, fehlende Werte n=3)..... 13**
- Abbildung 2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren von Personen mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n= 398), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=66; Männer n=34; Frauen n=32) vs. nicht entwickelt (n=329; Männer n=163; Frauen n=168) haben (n=3 fehlende Werte)..... 15**

# Abkürzungsverzeichnis

## **A**

ADA *American Diabetes Association*

## **B**

BASE-II *Berliner Altersstudie II*

BMI *body mass index*

BZgA *Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung*

## **D**

DCSI *Diabetes complications severity index*

## **I**

IFG *gestörte Nüchtern glukose; impaired fasting glucose*

IGT *gestörte Glukosetoleranz; impaired glucose tolerance*

## **O**

oGTT *oraler Glukosetoleranztest*

## **P**

PJ *Personenjahre*

## **R**

RAPA *rapid assessment of physical activity*

## **T**

T2D *Diabetes mellitus Typ 2*

## Abstract (deutsch)

*Ziel:* Beschreibung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D), Prävalenz und Inzidenz, diabetesassoziierten Erkrankungen und Prädiabetes in einer Kohorte von Männern und Frauen ab 60 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 7 Jahren, sowie Beschreibung von Assoziationen zwischen verschiedenen Laborparametern und der Entwicklung von Prädiabetes zu einem T2D.

*Methoden:* Ersterhebungsdaten von 1671 Probandinnen und Probanden der Berliner Altersstudie II (BASE-II, 68,8 ±3,7 Jahren) und Folgedaten 7,4 ±1,5 Jahre später wurden analysiert. Die BASE-II ist eine multidisziplinäre Beobachtungsstudie, die als Längsschnittstudie konzipiert ist. T2D wurde anhand von Anamnese, antidiabetischer Medikation und Laborwerten diagnostiziert. Prädiabetes wurde anhand von drei Laborparametern bestimmt (Nüchtern glukose, 2-Stunden-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest, HbA1c-Wert). Der Schweregrad des T2D bzw. diabetesassoziierte Erkrankungen wurde jeweils mittels Diabetes complications severity index (DCSI) erhoben. Die Progression vom Prädiabetes zum T2D wurde mittels kumulativer Inzidenz, sowie Inzidenz pro 1000 Personenjahren je nach Laborparameter bestimmt.

*Ergebnisse:* Der Anteil von Probandinnen und Probanden mit T2D stieg von 12,9% (37,3% Frauen) in der Ersterhebung auf 17,1% (41,1% Frauen) in der Folgeerhebung. Dabei waren 22,2% in der Folgeerhebung unwissend über ihre Diagnose. Die Inzidenzrate betrug 10,7 neue T2D Diagnosen pro 1000 Personenjahren. Der Schweregrad dargestellt durch den DCSI stieg signifikant zwischen Erst- und Folgeerhebung. Bei den diabetesassoziierten Komplikationen hatten kardiovaskuläre Erkrankungen den höchsten Stellenwert.

Zum Ersterhebungszeitpunkt hatten 37,7% (50,3% Frauen) und zum Zeitpunkt der Folgeerhebung 44,4% (50,6% Frauen) der Probandinnen und Probanden Prädiabetes. Nach im Mittel 7,2 ±1,4 Jahren entwickelten 66 (16,6%, 48,5% Frauen) von den 398 Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern einen T2D, 267 (67,6%, 47,9% Frauen) wiesen weiterhin eine prädiabetische Stoffwechsellage auf und 62 (15,7%, 62,9% Frauen) waren normoglykäm. Die Inzidenzrate der Progression zum T2D war mit 58,6 pro 1000 Personenjahren am höchsten, wenn alle drei Glukoseparameter zuvor im prädiabetischen Bereich waren. Zum Folgeerhebungszeitpunkt waren Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker signifikant stärker von diabetesassoziierten Erkrankungen betroffen, als Probandinnen und Probanden mit normoglykäm Glukosewerten.



*Zusammenfassung:* T2D und Prädiabetes in einer älteren Kohorte in Deutschland wurde mit Blick auf Prävalenz, Inzidenz, diabetesassoziierten Erkrankungen und Diagnostik, sowie Entwicklung vom Prädiabetes zum T2D detailliert untersucht. Eine prädiabetische Stoffwechsellage erhöhte das Risiko für diabetesassoziierte Erkrankungen, sowie das Risiko einen T2D zu entwickeln, insbesondere wenn alle drei Glukoselaborparameter erhöht waren.

## Abstract (englisch)

**Aim:** To analyze a cohort of people aged 60 years and above over a course of on average seven years with a focus on diabetes mellitus type 2 (T2D), e.g. its prevalence, incidence, and severity. Additional aim was to analyze the progression rate from prediabetes to T2D, assessed by three glucose laboratory parameters (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, HbA1c).

**Methods:** Baseline data of 1,671 participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II; 68.8 ±3.7 years) and follow-up data assessed 7.4 ±1.5 years later were analyzed. The BASE-II is an exploratory, observational and longitudinal study. T2D was diagnosed based on self-reporting, as well as on the use of antidiabetic medication and laboratory parameters. Prediabetes was diagnosed based on three laboratory parameters (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, HbA1c). Severity of T2D and diabetes related conditions respectively were determined by the diabetes complications severity index (DCSI). Progression rates from prediabetes to T2D were determined by cumulative incidence and incidence rates per 1000 person years.

**Results:** 12.9% (37.3% women) of the participants had T2D at baseline, at follow-up this number increased to 17.1% (41.1% women). 22.2% of the latter were not aware of having T2D. The incidence rate of the new T2D diagnoses was 10.7 per 1000 person-years. The severity of T2D (expressed by DCSI) increased significantly from baseline to follow-up. Cardiovascular complications had the highest impact regarding the diabetes-related complications.

At baseline 37.7% (50.3% women) had prediabetes; at follow-up this number has risen to 44.4% (50.6% women). Of initially 398 participants with prediabetes at baseline, at follow-up on average 7.2 ±1.4 years later, 66 (16.6%, 48.5% women) had T2D, 267 (67.6%, 47.9% women) still had prediabetes, and 62 (15.7%, 62.9% women) were normoglycaemic. The incidence rate of the progression from prediabetes to T2D was highest (58,6 per 1000 person years) when all three laboratory parameters were within prediabetic range at baseline. At follow-up, participants with prediabetes were affected significantly more often by illnesses associated with diabetes than participants with normal blood glucose levels.

**Conclusions:** A comprehensive picture of T2D and prediabetes with respect to prevalence, incidence, diabetes-associated complications, and diagnostic criteria in older people of the Berlin Aging Study II is provided, as well as the progression from prediabetes

to T2D. There was a higher risk of getting T2D as well as illnesses associated with diabetes when being prediabetic, especially when all three laboratory parameters were raised.

## 1 Einleitung

Weltweit sind schätzungsweise über 500 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes erkrankt. Die Zahlen sind in den letzten Jahrzehnten besorgniserregend gestiegen, sodass für das Jahr 2045 prognostiziert wird, dass über 750 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein werden, falls präventive Maßnahmen nicht ausreichend umgesetzt werden. Dabei macht Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) mit über 90% bei weitem den größten Anteil aus. Deutschlandweit beläuft sich die Diabetesprävalenz auf etwa 10% (1). Unter den 65-79jährigen wird die Prävalenz auf 23,9% geschätzt, einschließlich 17,6% nicht diagnostizierter Fälle (2). Die Inzidenzrate wird bei 12,8 pro 1000 Personenjahren (PJ) der 45 – 79jährigen angenommen (3).

Diese hohe Prävalenz von T2D in der Bevölkerung mit steigenden Fallzahlen unterstreicht den wichtigen Stellenwert der Prävention von T2D. Insbesondere die frühe Detektion erhöhter Blutglukosewerte mit Ziel der Regression zu normoglykämischen Glukosewerten, vorrangig durch Lifestyle-Intervention (4, 5), steht hier im Vordergrund. Personen mit Prädiabetes, d.h. mit erhöhten Glukosewerten, die jedoch den Grenzwert für die Diabetesdiagnose nicht übersteigen, haben im Vergleich zu Personen mit normoglykämischer Stoffwechsellage ein erhöhtes Risiko, T2D zu entwickeln (6). In Deutschland waren im Jahr 2010 31% der 65-79jährigen Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker (2); in den USA wurde die Anzahl der Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker in den Jahren 2017 – 2020 auf 48,8% der über 65jährigen geschätzt (7). Wie auch beim T2D nehmen diese Fälle rasant zu (1). Es ist gut untersucht, dass bereits eine prädiabetische Stoffwechsellage mit mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen (z.B. koronare Mikrozirkulationsstörung, Neuro-, Nephro- und Retinopathie) (8) assoziiert ist. Ebenso konnte eine Verbindung zu neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Demenz beschrieben werden (9). Prädiabetes ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse und einer insgesamt erhöhten Mortalität assoziiert. (10-13).

Prädiabetes wird unter anderem nach den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) anhand von einem der drei folgenden Glukoseparameter, Nüchternglukose, 2h-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) und HbA1c, diagnostiziert (14). Weltweit gibt es derzeit fünf verschiedene Definitionen für Prädiabetes, alle fünf Systeme

sagen jedoch mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit voraus, ob sich in den nächsten fünf Jahren ein T2D entwickeln wird (15).

Je nach Nutzung der Laborwerte (Nüchtern glukose, 2h-Plasmaglukose im oGTT, HbA1c, oder der Kombination aus allen) wurden unterschiedliche Konversionsraten vom Prädiabetes zum T2D mit geschlechterspezifischen Unterschieden berichtet. Verschiedene Studien zeigten, dass die Konversionsrate von gestörter Nüchtern glukose (IFG) oder gestörter Glukosetoleranz (IGT) niedriger ist als bei der Kombination aus beiden (16, 17). Zu der Frage, ob das Risiko einen T2D zu entwickeln bei IFG oder IGT höher ist, gibt es kontroverse Studienergebnisse (16-18). Eine Analyse der DECODE-Studiengruppe von 13 europäischen Staaten (19) zeigte, dass Frauen im Durchschnitt eine höhere IGT-Inzidenz und Männer eine höhere IFG-Inzidenz aufweisen.

Mehrere longitudinale Studien mit älteren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (Durchschnittsalter zwischen 70 und 76 Jahren) (20, 21) haben gezeigt, dass die Prävalenz einer prädiabetischen Stoffwechsellage zwar hoch ist, die Progression zum T2D jedoch der Regression zu normoglykämischen Blutwerten und dem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie durch Tod nachsteht. Eine nähere Betrachtung älterer Personen unter Berücksichtigung aller drei Glukoselaborwerte in Hinblick auf Prädiabetes, fehlt nach eigener Recherche in Deutschland bislang. Die BASE-II mit Folgeerhebung durchschnittlich 7,4 Jahre später gibt die Möglichkeit, sowohl die Progression von Prädiabetes zum T2D mit Blick auf IFG, IGT und HbA1c zu untersuchen. Zudem besteht die Möglichkeit eine geschlechtergetrennte Betrachtung durchzuführen und diabetesspezifische Komplikationen anhand des DCSI von Young et al. miteinzubeziehen (22), der in dieser Studie in abgewandelter Version verwendet wurde (23).

Kern der vorliegenden Doktorarbeit ist die Publikation mit dem Titel „Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up“ (23). Diese Publikation fokussiert auf den diagnostizierten T2D, und hierbei insbesondere auf die Inzidenz, Prävalenz und den Schweregrad des T2D über den Beobachtungszeitraum hinweg. Zudem wurde die Frage untersucht, mittels welcher Glukoselaborparameter die T2D-Diagnose gestellt wurde und welche medikamentöse Behandlung die Probandinnen und Probanden erhalten haben.

Der vorliegende Manteltext konzentriert sich auf die Vorstufe des Diabetes, den Prädiabetes. Wichtige Fragestellungen waren hier die Prävalenz, Inzidenz und den Schweregrad des Prädiabetes zu untersuchen, sowie die Progression vom Prädiabetes zum T2D in Abhängigkeit von den Glukoselaborparametern zu analysieren. Die im Ergebnisteil des Manteltextes dargestellten Analysen sind daher weitgehend neu und nicht Teil der o.g. Publikation. Die Ergebnisse der Publikation werden in der Diskussion kurz aufgegriffen, es wurde darauf verzichtet, die dafür verwendeten Methoden im Manteltext erneut darzustellen.

## 2 Methodik

### 2.1. Studienpopulation

#### 2.1.1 Berliner Altersstudie II (BASE-II)

Die multidisziplinäre Berliner Altersstudie II (BASE-II) hat sich zum Ziel gesetzt, zu erforschen, welche Faktoren gesundes Altern begünstigen. Im Rahmen dieser Studie wurden von 2171 Probandinnen und Probanden zwischen 2009 und 2014 medizinische Daten erhoben. Die Mehrzahl, 1671 Probandinnen und Probanden, war zwischen 60 und 82 Jahre alt; 500 Probandinnen und Probanden bildeten eine jüngere Vergleichskohorte im Alter zwischen 20 und 35 Jahren, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Die Studienpopulation wurde zum größten Teil aus einem bereits existierenden Probandenpool des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung rekrutiert. Diese waren über Werbung in lokalen Zeitungen, sowie in öffentlichen Verkehrsmitteln, auf die Studie aufmerksam gemacht worden, und beschränken sich auf den Großraum Berlins (für Details siehe (24)).

#### 2.1.2 Folgearhebung

Durchschnittlich 7,4 Jahre später, von 2018 bis 2020, fand eine weitere Datenerhebung von insgesamt 1100 älteren Frauen und Männern der ursprünglichen BASE-II-Kohorte im Rahmen der GendAge-Studie statt (für Details siehe (25)).

#### 2.1.3 Ausschlusskriterien

Probandinnen und Probanden wurden zu Beginn der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf (26):

- Schwierigkeiten beim Laufen ohne Hilfe bei einer Strecke von etwa 400m
- Vorbekannte Parkinsonerkrankung, stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt
- Stattgefundene Operationen an Kopf, Herz, oder Gefäßen
- Vorbekannte Demenz oder maligne Erkrankung

## 2.2 Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)

Die T2D Diagnose wurde anhand der Kriterien der American Diabetes Association (ADA) (14) gestellt, sofern mindestens einer der folgenden Punkte zutraf:

- T2D in der Anamnese
- Einnahme antidiabetischer Medikation
- Nüchternplasmaglukose  $\geq 126$  mg/dl
- 2h Plasmaglukose beim 75g-OGTT  $\geq 200$ mg/dl
- HbA1c  $\geq 6,5\%$

## 2.3 Prädiabetes

Prädiabetes wurde anhand der Richtlinien der American Diabetes Association festgestellt, sobald mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Nüchternplasmaglukose 100 – 125 mg/dl
- 2h Plasmaglukose beim 75g-OGTT 140 – 199 mg/dl
- HbA1c 5,7 – 6,4 %

## 2.4 Kovariablen

### 2.4.1 Diabetes Complications Severity Index (DCSI)

Der DCSI wurde von Young et al. entwickelt (22). Der Index soll anhand einer numerischen Punkteskala von 0 – 13 Punkten den Schweregrad typischer Komplikationen des Diabetes darstellen. Er ist geeignet die Mortalität und das Risiko einer Hospitalisierung vorherzusagen. Insgesamt beinhaltet der Index sieben Kategorien von diabetischen Komplikationen/Folgeerkrankungen, Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und periphere Gefäßerkrankungen, sowie metabolische Entgleisungen. Für jede Kategorie lassen sich null bis zwei Punkte vergeben, abhängig von der Schwere der Komplikation, mit Ausnahme der Neuropathie, für die es maximal einen Punkt zu vergeben gibt.

### 2.4.2 Body mass index (BMI)



Körpergewicht und Körpergröße wurden mittels einer integrierten Messstation bestimmt (seca 764, seca, Hamburg, Germany). Der BMI wurde mittels standardisierter Formel (Gewicht in Kilogramm geteilt durch Größe in Metern zum Quadrat) berechnet.

#### 2.4.3 Packyears

Packyears, zur Bestimmung der Dauer und Menge des Zigarettenkonsums, wurden anamnestisch erhoben.

#### 2.4.4 Morbiditätsindex

Es wurde eine abgewandelte Version des Morbiditätsindex von Charlson (27) verwendet, für Details siehe (28).

#### 2.4.5 RAPA (rapid assessment of physical activity)

Körperliche Aktivität wurde anhand des RAPA Fragebogens erhoben (29).

### 2.5 Statistische Analyse

Statistische Analysen wurden mit SPSS Version 26 durchgeführt. Es wurde die Prädiabetes-Prävalenz bestimmt und die Progression vom Prädiabetes zum T2D mittels kumulativer Inzidenz und Inzidenzrate pro 1000 PJ berechnet. Die PJ unter Risiko wurden wie folgt kalkuliert: Vom Ersterhebungszeitpunkt bis zur Diabetesdiagnose, oder bis zum Zeitpunkt der Folgerhebung. Bei nicht Vorliegen eines verwertbaren Diagnosedatums wurde als Annäherung der Diabetesdauer die Verlaufszeit durch zwei geteilt (n=14). Bei Angabe des Jahres der Diagnosestellung mit fehlender Monatsangabe wurde der 02.07., die Mitte des Jahres, als Diagnosezeitpunkt angenommen (n=14).

Gruppenvergleiche zwischen inzidenten Diabetikerinnen und Diabetikern (Probandinnen und Probanden, die T2D im Verlaufszeitraum oder zum Zeitpunkt der Folgerhebung entwickelt haben) und jenen, die keinen T2D entwickelt haben, wurden je nach Normalverteilung der Daten und Gleichheit der Varianzen mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Welch-Test durchgeführt. Ob eine Normalverteilung der Daten vorlag, wurde grafisch-visuell, sowie mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test entschieden. Mittels Levene-Tests wurden die jeweiligen Daten auf Varianzgleichheit geprüft.

Probandinnen und Probanden mit fehlenden Werten in allen drei Glukoselaborwerten wurden aus der Analyse ausgeschlossen n=3.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Prädiabetes – Prävalenz, Inzidenz

Zum ersten Erhebungszeitpunkt hatten 623 von insgesamt 1603 Probandinnen und Probanden, für die Labordaten zur Diabetesdiagnostik zur Verfügung standen, Prädiabetes (38,9%, 69,2 ( $\pm 3,8$ ) Jahre, 48,8% Frauen). Wenn man sich auf die Kohorte fokussiert, für die Daten von beiden Erhebungszeitpunkten vorhanden sind, waren es zum Ersterhebungszeitpunkt 398 Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker von 1055 Probandinnen und Probanden mit ausreichend Datenmaterial (37,7%, 68,7 ( $\pm 3,6$ ) Jahre, 50,3% Frauen). Im Durchschnitt 7,4 ( $\pm 1,5$ ) Jahre später ist die Anzahl auf 478 Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker gestiegen (44,4%, 75,8 ( $\pm 3,7$ ) Jahre, 50,6% Frauen), von 1076 Probandinnen und Probanden mit ausreichend Datenmaterial. Die Charakteristika der Prädiabeteskohorte sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Inzidenzrate pro 1000 PJ jener Diabetikerinnen und Diabetiker, die zum Zeitpunkt der Ersterhebung einen Prädiabetes hatten, betrug 23,7 und für jene, die ausgehend von der normoglykämischen Stoffwechsellage T2D entwickelt haben, 1,9. Die kumulative Inzidenz betrug 16,6% und 1,4% respektive.

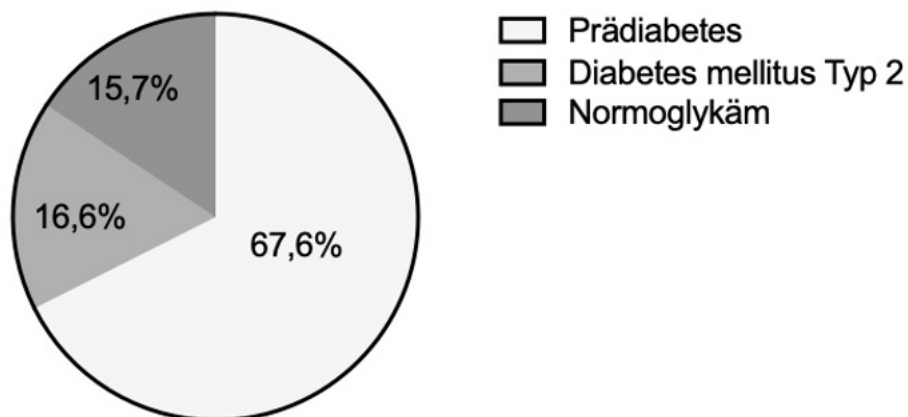
#### 3.2 Prädiabetes – Status zum Zeitpunkt der Folgerhebung

Von den 398 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit Prädiabetes zum Ersterhebungszeitpunkt hatten bei der Folgerhebung 267 Probandinnen und Probanden (67,6%, 47,9% Frauen) weiterhin eine prädiabetische Stoffwechsellage. 62 (15,7%, 62,9% Frauen) wiesen in der Folgerhebung normoglykämische Blutwerte auf und 66 (16,6%, 48,5% Frauen) Probandinnen und Probanden haben T2D entwickelt (siehe Abbildung 1). Von diesen 66 Probandinnen und Probanden waren 16 ausschließlich über Anamnese und/oder die Einnahme von antidiabetischer Medikation diagnostiziert worden, ohne dass die Nüchternplasmaglukose oder der HbA1c-Wert den Grenzwert für die Diabetesdiagnose erreicht haben; für die 16 Fälle lag kein oGTT-Wert vor, da bei bereits diagnostiziertem T2D ein oGTT kontraindiziert war. Die geschlechtergetrennte Betrachtung zeigte, dass 139 von 198 (70,9%) Probanden und 128 von 200 (64,3%) Probandinnen in der Folgerhebung weiterhin Prädiabetes hatten; 23 (11,7%) Männer und 39 (19,6%) Frauen hatten eine normoglykämische Stoffwechsellage und 34 (17,3%) Männer und 32 (16,0%) Frauen entwickelten T2D. Einzig die Regression zu einer normoglykämischen Stoffwechsellage war signifikant häufiger bei den Frauen als bei den Männern (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,032$ ).

**Tabelle 1. Charakteristika der Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes der BASE-II bei Ersterhebung (n=398) und Folgerhebung (n=478).**

Variablen	Ersterhebung		Folgerhebung	
	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen
Weiblich	50,3	200	50,6	242
Chronologisches Alter (Jahre)	68,7 (3,6)	398	75,8 (3,7)	478
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)	96,6 (10,2)	395	100,4 (9,7)	474
2h-oGTT (mg/dl)	117,4 (31,8)	383	124,0 (31,8)	413
HbA1c (%)	5,7 (0,3)	393	5,7 (0,3)	477
Rauchen (packyears)	10,5 (18,9)	388	10,2 (18,4)	443
Alkohol (viermal die Woche oder öfter)	24,5	97	20,7	99
RAPA score	5,2 (1,5)	395	4,8 (1,3)	477
BMI	27,2 (4,2)	394	27,2 (4,2)	478
Morbiditätsindex <sup>b</sup>	0,9 (1,1)	366	1,1 (1,2)	423
DCSI <sup>c</sup>	0,8 (1,2)	398	1,2 (1,4)	478

2h-oGTT = Plasmaglukose nach oralem Glukosetoleranztest (oGTT wurde nur durchgeführt, wenn keine Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Diagnose vorlag); RAPA = rapid assessment of physical activity (29); BMI = body mass index;; <sup>a</sup>statistische Analyse wurde mittels t-Test, Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; <sup>b</sup>abgewandelte Version des Morbiditätsindex, ursprünglich beschrieben von Charlson (27) für Details siehe (28); <sup>c</sup>abgewandelte Version des DCSI = Diabetes complications severity index, ursprünglich beschrieben von Young et al. (22), für Details siehe Spieker et al.(23).



### Folgerhebungs-Zeitpunkt

**Abbildung 1. Diabetes-Status zum Zeitpunkt der Folgerhebung von Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern bei Ersterhebung** (Daten für beide Erhebungszeiträume vorhanden, fehlende Werte n=3).

Die Abbildung zeigt den Status bei Folgerhebung der Probandinnen und Probanden, welche zum Zeitpunkt der Ersterhebung Prädiabetes hatten. Der Status ist unterteilt in Personen mit Prädiabetes, Diabetes mellitus Typ 2 oder mit normoglykämischen Blutzuckerwerten. Die mittlere Verlaufszeit für die 398 Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker betrug  $7,2 \pm 1,4$  Jahre. Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.3 Prädiabetes – Progression zum Diabetes mellitus Typ 2

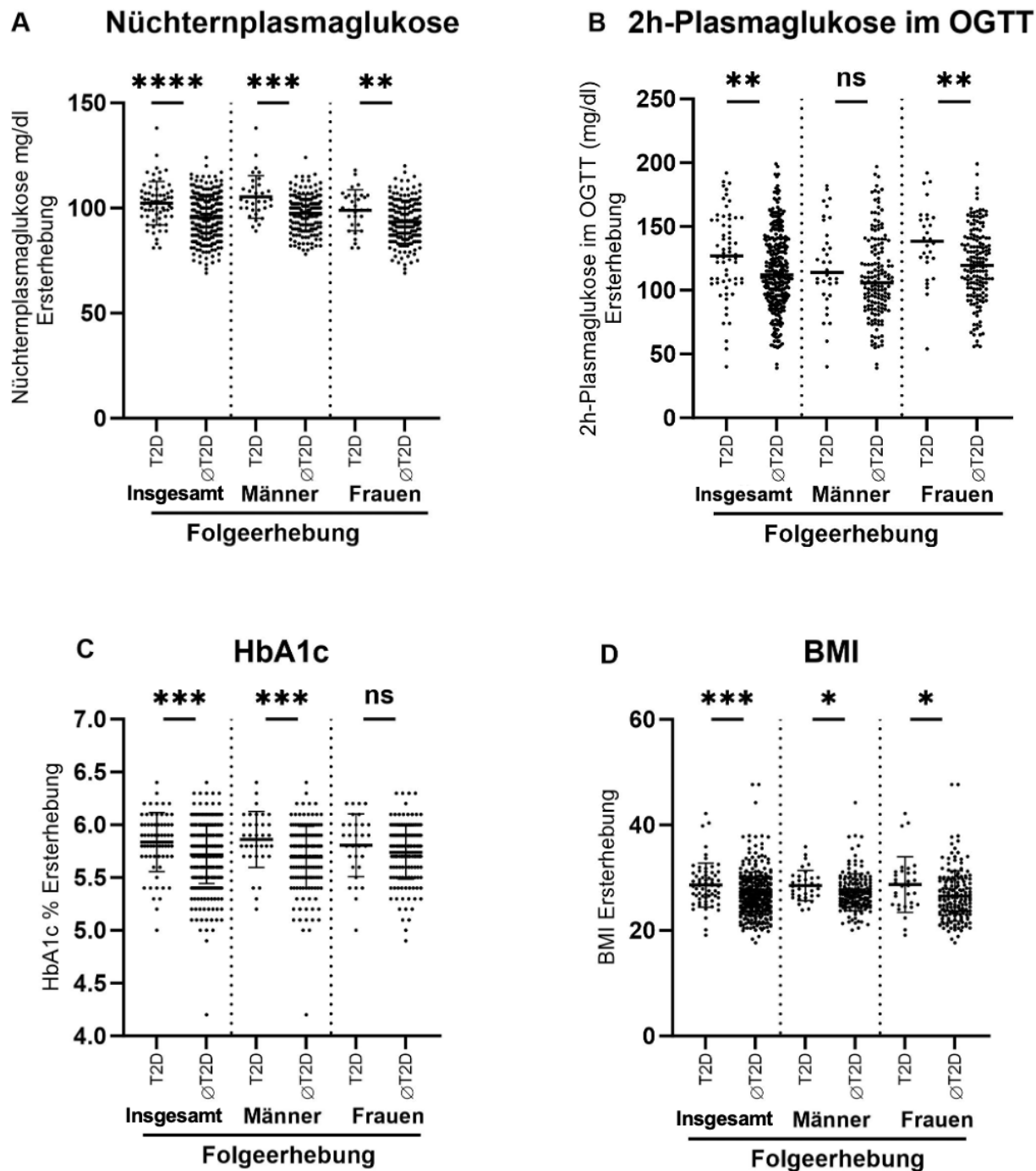
Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker bei der Ersterhebung, die in der Folgerhebung T2D entwickelten, zeigten im Vergleich zu Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern, die in der Folgerhebung keinen T2D entwickelt hatten einen signifikanten Unterschied in Nüchternplasmaglukose, 2h-Plasmaglukose im oGTT, HbA1c und BMI zum Ersterhebungszeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,01$ ). Details sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 (A-D) dargestellt.

**Tabelle 2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren von Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes bei der Ersterhebung (n=398), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=66) vs. nicht entwickelt (n=329) haben (n=3 fehlende Werte).**

Status	Kein T2D in Folgerhebung (n=329)		T2D in Folgerhebung (n=66)		p-Wert <sup>a</sup>
	Variablen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	Mittelwert (SD) oder %	
Weiblich	50,8	168	48,5	32	n.s.
Chronologisches Alter (Jahre)	68,7 (3,5)	331	68,6 (4,1)	66	n.s.
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)	95,5 (9,8)	329	102,3 (10,4)	65	<0,001
2h-OGTT (mg/dl)	115,5 (31,1)	320	127,7 (33,8)	62	<0,01
HbA1c (%)	5,7 (0,3)	327	5,8 (0,3)	65	<0,01
Rauchen (packyears)	10,7 (18,6)	322	9,6 (20,3)	65	n.s.
Alkohol (viermal die Woche oder öfter)	24,6	81	22,7	15	n.s.
RAPA score	5,2 (1,5)	328	5,0 (1,5)	66	n.s.
BMI	26,9 (4,2)	328	28,6 (4,2)	65	<0,01
Morbiditätsindex <sup>b</sup>	0,8 (1,1)	304	1,0 (1,2)	61	n.s.
DCSI <sup>c</sup>	0,7 (1,1)	331	1,0 (1,3)	66	n.s.

2h-OGTT = Plasmaglukose nach oralem Glukosetoleranztest (oGTT wurde nur durchgeführt, wenn keine T2D Diagnose vorlag); RAPA = rapid assessment of physical activity (29); BMI = body mass index;; <sup>a</sup>statistische Analyse wurde mittels t-Test, Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; <sup>b</sup>abgewandelte Version des Morbiditätsindex, ursprünglich beschrieben von Charlson (27) für Details siehe (28); <sup>c</sup>abgewandelte Version des DCSI = Diabetes complications severity index, ursprünglich beschrieben von Young et al. (22), für Details siehe Spieker et al.(23).

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung war bei den Männern Nüchternplasmaglukose, HbA1c und BMI signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,05$ ) und bei den Frauen Nüchternplasmaglukose, 2h- Plasmaglukose im oGTT und BMI (Mann-Whitney-U-Test und t-Test,  $p < 0,05$ ) (für Details siehe Tabellen 3 und 4, sowie Abbildung 2 A-D).



**Abbildung 2. Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren von Personen mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n= 398), die in der Folgeerhebung T2D entwickelt (n=66; Männer n=34; Frauen n=32) vs. nicht entwickelt (n=329; Männer n=163; Frauen n=168) haben (n=3 fehlende Werte).**

Die Abbildungen A-D zeigen Nüchternplasmaglukose-, 2h-Plasmaglukose- im oGTT (oraler Glukosetoleranztest), HbA1c- und BMI (body mass index)- Werte auf der y-Achse für Probandinnen und Probanden, die bei Ersterhebung einen Prädiabetes hatten. Die Werte sind auf der x-Achse jeweils unterteilt in Insgesamt, Männer und Frauen. Jede Kategorie ist zusätzlich aufgeteilt in den Status T2D oder kein T2D in der Folgeerhebung. Die statistischen Analysen zeigen signifikante Unterschiede (\*) oder keine signifikanten Unterschiede (ns). Die Analysen erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test oder t-Test. Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 3. Geschlechtergetrennte Betrachtung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren – Männliche Probanden mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n=198), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=34) vs. nicht entwickelt (n=163) haben (n=1 fehlender Wert).**

Status	Kein T2D in Folgerhebung (n=163)		T2D in Folgerhebung (n=34)		
Variablen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	p-Wert <sup>a</sup>
Chronologisches Alter (Jahre)	69,1 (3,7)	163	68,7 (4,0)	34	n.s.
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)	97,6 (8,9)	162	105,3 (10,1)	10,1	<0,01
2h-OGTT (mg/dl)	110,8 (32,7)	158	119,4 (34,8)	34	n.s.
HbA1c (%)	5,7 (0,3)	162	5,9 (0,3)	34	<0,05
Rauchen (packyears)	14,4 (22,1)	159	15,2 (26,0)	33	n.s.
Alkohol (viertel die Woche oder öfter)	35,4	57	38,2	13	n.s.
RAPA score	5,3 (1,5)	163	4,7 (1,5)	34	n.s.
BMI	27,3 (3,5)	161	28,5 (2,9)	34	<0,05
Morbiditätsindex <sup>b</sup>	0,9 (1,1)	151	1,1 (1,3)	33	n.s.
DCSI <sup>c</sup>	0,7 (1,1)	163	0,9 (1,3)	34	n.s.

2h-oGTT = Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT wurde nur durchgeführt, wenn keine T2D Diagnose vorlag); RAPA = rapid assessment of physical activity; BMI = body mass index;; <sup>a</sup>statistische Analyse wurde mittels t-Test, Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; <sup>b</sup>abgewandelte Version des Morbiditätsindex, ursprünglich beschrieben von Charlson (27), für Details siehe (28); <sup>c</sup>abgewandelte Version des DCSI = Diabetes complications severity index, ursprünglich beschrieben von Young et al. (22), für Details siehe Spieker et al.(23).

Bei näherer Betrachtung der Laborparameter derjenigen Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes zum Zeitpunkt der Ersterhebung, die in der Folgerhebung T2D entwickelt haben, zeigten sich verschiedene Inzidenzraten für die Entwicklung eines T2D, je nach Glukoselaborwerten. Die höchste Inzidenzrate pro 1000 PJ zeigte sich für isolierte Laborwerte über dem Grenzwert für Prädiabetes; bei isolierter IFG (17,8), gefolgt von isoliert erhöhtem HbA1c (13,0) und isolierter IGT (7,7). Die höchste Inzidenzrate insgesamt lag vor, wenn alle drei Glukoselaborwerte zum Ersterhebungszeitpunkt im prädiabetischen Bereich waren (58,6 pro 1000 PJ), gefolgt von der Kombination IGT und erhöhtem HbA1c (57,1), der Kombination aus IFG und erhöhtem HbA1c (48,7) und der Kombination von IFG und IGT (21,1). Für Details siehe Tabelle 5.

Insgesamt wurden zum ersten Erhebungszeitpunkt 176 von 398 (44,2%) Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker ausschließlich über den HbA1c-Wert diagnostiziert, 63 (15,8%) ausschließlich über den Nüchternplasmaglukosewert und 34 (8,5%) ausschließlich über die Plasmaglukose im oGTT.

**Tabelle 4. Geschlechtergetrennte Betrachtung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) Risikofaktoren – Weibliche Probandinnen mit Prädiabetes bei Ersterhebung (n=200), die in der Folgerhebung T2D entwickelt (n=32) vs. nicht entwickelt (n=168) haben.**

Variablen	Kein T2D in Folgerhebung (n=168)		T2D in Folgerhebung (n=32)		p-Wert <sup>a</sup>
	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobachtungen	
Chronologisches Alter (Jahre)	68,2 (3,1)	168	68,6 (4,3)	32	n.s.
Nüchternplasmaglukose (mg/dl)	93,4 (10,3)	167	98,9 (9,7)	31	<0,05
2h-oGTT (mg/dl)	120,1 (28,9)	162	137,6 (30,2)	28	<0,05
HbA1c (%)	5,7 (0,3)	165	5,8 (0,3)	31	n.s.
Rauchen (packyears)	7,1 (13,6)	163	3,8 (9,4)	32	n.s.
Alkohol (viermal die Woche oder öfter)	14,3	24	6,3	2	n.s.
RAPA score	5,2 (1,4)	163	5,2 (1,5)	32	n.s.
BMI	26,5 (4,8)	167	28,7 (5,3)	31	<0,05
Morbiditätsindex <sup>b</sup>	0,8 (1,0)	153	0,9 (1,0)	28	n.s.
DCSI <sup>c</sup>	0,7 (1,2)	168	1,1 (1,3)	32	n.s.

2h-oGTT = Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT wurde nur durchgeführt, wenn keine T2D Diagnose vorlag); RAPA = rapid assessment of physical activity; BMI = body mass index;; <sup>a</sup>statistische Analyse wurde mittels t-Test, Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; <sup>b</sup>abgewandelte Version des Morbiditätsindex, ursprünglich beschrieben von Charlson (27), für Details siehe (28); <sup>c</sup>abgewandelte Version des DCSI = Diabetes complications severity index, ursprünglich beschrieben von Young et al. (22), für Details siehe Spieker et al.(23).

**Tabelle 5. Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) in der Folgerhebung: Kumulative Inzidenz und Inzidenzrate pro 1000 Personenjahren (PJ) je nach Glukoselaborparameter zum Ersterhebungszeitpunkt (fehlende Werte: IFG 3; IGT 15; HbA1c 5).**

Glukoselaborparameter	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Kumulative Inzidenz (Anzahl (%))	Inzidenzrate (Anzahl/1000 PJ)
IFG / IGT / HbA1c ↑	25	9 (36,0)	58,6
IGT / HbA1c ↑	21	9 (42,9)	57,1
IFG / HbA1c ↑	60	19 (31,7)	48,7
IFG / IGT	19	3 (15,8)	21,1
IFG (isoliert)	63	8 (12,7)	17,8
HbA1c ↑ (isoliert)	176	16 (9,1)	13
IGT (isoliert)	34	2 (5,9)	7,7
Normoglykäm	559	5 (1,4)	1,9

IFG= gestörte Nüchternplasmaglukose (impaired fasting glucose) (100-125mg/dl)); IGT= gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance) (75g-OGTT 140-199 mg/dl)); HbA1c ↑= erhöhter HbA1c (5,7-6,4%).



### 3.4 Prädiabetes – DCSI

Der DCSI war bei den Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern im Vergleich zu den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit normoglykämischen Laborwerten zum ersten Erhebungszeitpunkt in keiner der untersuchten 6 Kategorien (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und periphere Gefäßerkrankungen) signifikant verschieden (Ergebnisse nicht dargestellt). Zum zweiten Erhebungszeitpunkt war der Gesamt-DCSI der Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker signifikant erhöht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,029$ ) im Vergleich zu Personen mit normoglykämischen Blutwerten, sowie der DCSI der kardiovaskulären Erkrankungen (Welch Test,  $p=0,036$ ).

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung hatten Männer mit Prädiabetes in der Folgerhebung insgesamt einen signifikant höheren Gesamt-DCSI, sowie signifikant höheren DCSI der kardiovaskulären Erkrankungen (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,015$ ; Welch Test,  $p=0,018$ ), als die normoglykämische Vergleichsgruppe. Bei den Frauen gab es keinen signifikanten Unterschied des DCSI zwischen Prädiabetikerinnen und Frauen mit normoglykämischen Laborwerten bezüglich dieser Merkmale. Für Details siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6. DCSI-Kategorien in der Folgerhebung – Vergleich von Probandinnen und Probanden mit normoglykämischen Glukosewerten und Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes.**

Status	Probandinnen+Probanden mit normoglykämischen Glukosewerten		Probandinnen+Probanden mit Prädiabetes		
Variablen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobach- tungen	Mittelwert (SD) oder %	Anzahl der Beobach- tungen	p-Wert <sup>b</sup>
<sup>a</sup> DCSI insgesamt	1,1 (1,3)	413	1,2 (1,4)	478	<0,05
<sup>a</sup> DCSI kardiovaskuläre Erkrankungen	0,5 (0,8)	413	0,6 (0,9)	478	<0,05
<b>Frauen</b>					
<sup>a</sup> DCSI insgesamt	1,1 (1,4)	241	1,1 (1,3)	242	n.s.
<sup>a</sup> DCSI kardiovaskuläre Erkrankungen	0,5 (0,8)	241	0,6 (0,8)	242	n.s.
<b>Männer</b>					
<sup>a</sup> DCSI insgesamt	1,0 (1,3)	172	1,3 (1,5)	236	<0,05
<sup>a</sup> DCSI kardiovaskuläre Erkrankungen	0,4 (0,8)	172	0,6 (0,9)	236	<0,05

<sup>a</sup>abgewandelte Version des DCSI = Diabetes complications severity index, ursprünglich beschrieben von Young et al. (22), für Details siehe Spieker et al.(23); <sup>b</sup>statistische Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U- oder Welch-Test durchgeführt.

## 4 Diskussion, Limitationen der Arbeit, weiterführende Fragen

### 4.1 Diskussion

Die dieser Doktorarbeit zugrundeliegende Publikation fokussiert sich auf T2D in der Berliner Altersstudie II, auf die Prävalenz, Inzidenz und den Schweregrad der Erkrankung mit Bezug auf diabetesassoziierten Erkrankungen. Die Prävalenz von T2D in der Ersterhebungsuntersuchung lag bei 12,9% (68,7 ( $\pm$ 3,7) Jahre, 37,3% Frauen) mit einem Anstieg bei der Folgerhebung auf 17,1% (75,6 ( $\pm$ 4,2) Jahre, 41,1% Frauen). Diese Ergebnisse liegen unterhalb der nationalen Vergleichsdaten aus der DEGS1-Studie, welche eine Prävalenz von 23,9% unter den 65-79 Jährigen verzeichnete (2). Die Inzidenzrate von 10,7 pro 1000 PJ war ebenfalls etwas niedriger und der Anteil nicht diagnostizierter Fälle mit durchschnittlich 23,6% leicht über den bundesweiten Zahlen ((23, 24)). Allerdings wurden die nicht diagnostizierten Fälle in der nationalen Vergleichsstudie lediglich über den HbA1c-Wert ermittelt, wohingegen in der BASE-II alle drei Glukoseparameter (HbA1c, Nüchternplasmaglukose und Plasmaglukose nach Belastung (2-h oGTT) erhoben wurden. Männer waren in der BASE-II insgesamt häufiger an T2D erkrankt als Frauen (im Durchschnitt 18,6% vs. 11,3%) (23), dieser Geschlechterunterschied steht im Einklang mit nationalen Daten (2). In Bezug auf die mit T2D assoziierten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigsten Begleiterkrankungen, sowohl in nationalen Daten (30), als auch in der BASE-II (23).

In Hinblick auf die Diagnostik zeigte die Analyse der Daten der BASE-II, dass die IGT bei Männern eine niedrigere Vorhersagekraft für die Entwicklung eines T2D bis zum Zeitpunkt der Folgerhebung hatte als bei Frauen. Umgekehrt war bei Frauen, bei denen in der Folgerhebung T2D neu diagnostiziert wurde, zum Zeitpunkt der Ersterhebung die Nüchternplasmaglukose durchschnittlich im normoglykämischen Bereich, wohingegen bei Männern der prädiabetische Grenzwert im Mittel überschritten war. Der HbA1c-Wert für die zum Folgerhebungszeitpunkt mit T2D neu diagnostizierten Probandinnen und Probanden war für beide Geschlechter zum Zeitpunkt der Ersterhebung im prädiabetischen Bereich (23). Bei der Diagnose des T2D in der Folgerhebung, waren 58,5% der diagnostizierten Diabetikerinnen und Diabetiker ausschließlich über den oGTT diagnostiziert worden, von denen 66,7% Frauen waren (23).

Die Daten der Publikation wurden im vorliegenden Manteltext um Auswertungen zum Prädiabetes in der BASE-II erweitert.

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Progression zum T2D und auf die verschiedenen Inzidenzraten je nach Glukoselaborwert gelegt. Von den Probandinnen und Probanden, für die Daten zu beiden Erhebungszeitpunkten zur Verfügung stehen, sind zur Erst- und Folgeerhebung 37,7% (50,3% Frauen) bzw. 44,4% (50,6% Frauen) Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker.

Nationale Ergebnisse aus dem Jahr 2010 sind mit 31% Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern (2) zwar niedriger, jedoch wurde zur Erfassung lediglich der HbA1c-Wert herangezogen. Die Berücksichtigung aller drei Glukoselaborparameter in der Base-II könnte die leicht höhere Prävalenz erklären.

Darüber hinaus waren insbesondere verglichen mit der Folgeerhebung der BASE-II in anderen Studien jüngere Probandinnen und Probanden und ältere Daten analysiert worden. Wenn man sich die weitere Entwicklung der prädiabetischen Gruppe im Durchschnitt 7,2 Jahre später anschaut, entwickelten von den 398 Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern zum ersten Erhebungszeitpunkt 66 (16,6%, 48,5% Frauen) T2D, 267 (67,6%, 47,9% Frauen) verblieben in der prädiabetischen Stoffwechsellage, 62 (15,7%, davon 62,9% Frauen) waren normoglykäm.

Veronese et al. (20) zeigten in einer longitudinalen Studie mit einer Verlaufszeit von zehn Jahren anhand einer älteren Kohorte (durchschnittlich 70,6 Jahre), dass die Anzahl der Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern zwar hoch ist, die Progression zum T2D aber selten, bzw. die Regression zu normalen Glukosewerten oder Tod, wahrscheinlicher war. Rooney et al. (21), die über eine Verlaufszeit von 6,5 Jahren eine ältere Kohorte der ARIC-Studie ohne T2D zum Ersterhebungszeitpunkt untersucht haben (mit Fokus auf Prädiabetes), unterstützten diese Befunde. Die Autoren konstatierten, dass daher der Prädiabetes, sein Stellenwert und dessen Behandlung in älteren Kohorten nicht mit jüngeren Kohorten vergleichbar ist. Der Fokus sollte daher insbesondere auf Lifestyle-Veränderungen liegen, mit Ziel der Gewichtskontrolle und körperliche Betätigung. Eine longitudinale Studie von Shang et al. (31) und die deutsche KORA S4/F4-Studie (32), zwei Studien, die über eine Verlaufszeit von 12 bzw. 7 Jahren die Entwicklung von Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern in einer älteren Kohorte untersuchten, zeigten, dass insbesondere Gewichtsabnahme die Regression vom Prädiabetes zu normoglykäm Glukosewerten begünstigte. Im Vergleich der Revisionsraten der KORA S4/F4-Studie mit der BASE-II zeigte sich eine leicht niedrigere Revisionsrate in der Letzteren (16,3% vs.

15,7%). Allerdings war die Kohorte der KORA S4/F4-Studie mit 55-74 Jahren etwas jünger und der Glukosestatus wurde lediglich mittels oGTT bestimmt; die Progressionsrate wurde nicht untersucht. In der hiesigen Studie war die Progressionsrate zum T2D höher (16,6%) als die Revisionsrate (15,7%), allerdings wurde das Ausscheiden durch Tod nicht untersucht und ein direkter Vergleich mit oben genannten Studien war daher nicht möglich. Jedoch zeigte sich, dass die Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker zum zweiten Erhebungszeitpunkt signifikant stärker von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen waren, als Probandinnen und Probanden mit normoglykämien Glukosewerten. Darüber hinaus hatten Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker, die einen T2D im Beobachtungszeitraum entwickelten, einen signifikant höheren BMI als jene, die keinen T2D entwickeln. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch hier Lifestyle-Veränderungen, insbesondere mit Gewichtsverlust als Ziel, im Vordergrund der Behandlung stehen sollten; einerseits um die Wahrscheinlichkeit der Regression zu normoglykämien Werten zu erhöhen und andererseits, um zusätzlich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken (32, 33).

Studien, wie beispielweise von Raparelli et al. (34) zeigten, dass in Bezug auf antidiabetische Medikation die Kombination von Metformin mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder einem SGLT2-Inhibitor mit einem niedrigeren Risiko der kardiovaskulärer Erkrankungen in Diabetikerinnen und Diabetikern einhergeht, als die Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen. Eine Meta-Analyse von Mori et al. (35) zeigte, dass die Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren von Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern mit Herzinsuffizienz oder chronischem Nierenschaden mit einem erniedrigten Risiko T2D zu entwickeln assoziiert ist. Personen mit T2D oder mit Prädiabetes könnten von der Einnahme von oben genannten Medikamentengruppen zusätzlich zu Lifestyle-Veränderungen profitieren.

Auch wenn die kardiovaskulären Erkrankungen in der BASE-II den größten Anteil ausmachten, wurde lediglich eine geringe Anzahl Personen mit diesen neueren Medikamentenkombinationen therapiert. Mit Blick auf Kombinationstherapien stand in der BASE-II die Therapie mit Metformin und einem DPP4-Inhibitor im Vordergrund (23). Für den Einsatz der neueren Medikamente lag jedoch zum Zeitpunkt der oben genannten Studien auch noch kein ausreichendes Datenmaterial vor.

Die Inzidenzrate der Progression vom Prädiabetes zum T2D unterschied sich in Abhängigkeit der Laborwerte (IFG, IGT und/oder erhöhtem HbA1c). Die Inzidenzrate war am höchsten, wenn alle drei Glukoselaborparameter im prädiabetischen Bereich waren (58,6 pro 1000 PJ), gefolgt von der Kombination aus erhöhtem HbA1c und IGT (57,1 pro 1000 PJ) und der Kombination aus erhöhtem HbA1c und IFG (48,7 pro 1000 PJ). In weiteren Studien (16, 36) wurde ebenfalls gezeigt, dass die Inzidenzrate höher war, wenn mindestens zwei Parameter den Grenzwert für Prädiabetes überschritten hatten, im Gegensatz zu isoliert erhöhten Glukosewerten.

Da in der BASE-II alle drei Glukoselaborparameter erhoben wurden, zeigte der Vergleich der Laborwerte, dass 44,2% der Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker ausschließlich über den HbA1c-Wert diagnostiziert wurden, gefolgt von 15,8% der Prädiabetes-Diagnosen, die ausschließlich über die isolierte IFG bestimmt wurden und 8,5% der Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker, die ausschließlich eine isolierte IGT hatten. Da die Daten des oGTT jedoch am meisten fehlende Werte aufwies, ist davon auszugehen, dass der Anteil tatsächlich etwas höher liegt. Heianza et al. (36) haben in einer Studie die Prädiabetes-Prävalenz bei Diagnose via Nüchternplasmaglukose oder HbA1c-Wert kurz nach seiner Einführung als Diagnostikkriterium verglichen. Wenngleich der HbA1c-Wert zusätzlich zur Diagnose von Prädiabetes beigetragen hatte, so wurden lediglich 20% ausschließlich über dieses Kriterium diagnostiziert. Die Progressionsrate beider Parameter zum T2D war jedoch in etwa gleich. Ein direkter Vergleich mit der BASE-II ist nicht möglich, da bei der Studie von Heianza et al. kein oGTT durchgeführt wurde. Der höhere Stellenwert des HbA1c-Wertes bei der Prädiabetesdiagnostik in der BASE-II ist auffällig, allerdings ist die Kohorte der Studie von Heianza et al. mit durchschnittlich 49,9 Jahren deutlich jünger als die Probandinnen und Probanden von BASE-II. Ergebnisse der Framingham Offspring Studie und der NHANES 2001-2004 (37) zeigten, dass der HbA1c-Wert im Alter bei nicht-diabetischen Probandinnen und Probanden ansteigt. Cowie et al. (38, 39) zeigten darüber hinaus, dass mit dem Alter die Prädiabetes-Prävalenz gemessen über den HbA1c-Wert stärker anstieg, als bei Bestimmung über die Blutglukosewerte, wohingegen es bei der Diabetes-Prävalenz umgekehrt ist. In der älteren BASE-II-Kohorte zeigte sich, wie oben beschrieben, dass der isoliert erhöhte HbA1c-Wert ein stärkeres Gewicht bei der Diagnose vom Prädiabetes hat, als bei der Erkennung von T2D (23). Auch die Inzidenzrate (pro 1000 PJ) jener Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker in BASE-II, die einen T2D in der Verlaufszeit entwickelten, ist bei isoliert erhöhtem HbA1c-Wert

niedriger, als bei isolierter IFG (13,0 vs. 17,8), es wurden jedoch mehr Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes ausschließlich über den HbA1c-Wert diagnostiziert (s.o. 44,2% vs. 15,8%).

Verschiedene Studien (12, 13) zeigten, dass bereits in der prädiabetischen Stoffwechsellage das Risiko für diabetesassoziierte Erkrankungen, wie kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen, aber auch das Risiko für Erkrankungen wie Depression und Demenz, erhöht ist. In dieser Studie wurden anhand des DCSI mikro- und makrovaskuläre Ereignisse der Probandinnen und Probanden erhoben. Zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung gab es keinen signifikanten Unterschied des DCSI zwischen der Gruppe mit Prädiabetes und jener mit normoglykämischer Stoffwechsellage. In der Folgerhebung hatten Prädiabetikerinnen und Prädiabetiker einen signifikant höheren Gesamt-DCSI und waren signifikant stärker von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen, als jene mit normoglykämischen Glukosewerten. In der geschlechtergetrennten Betrachtung zeigte sich für Männer mit Prädiabetes im Vergleich zu Männern mit normoglykämischen Laborwerten ein signifikant höherer Gesamt-DCSI. Zudem hatten Männer mit Prädiabetes ein signifikant höheres DCSI in der Kategorie der kardiovaskulären Erkrankungen. Die Tatsache, dass die Probandinnen und Probanden mit Prädiabetes erst in der Folgerhebung signifikant höhere DCSI-Werte hatten als die Probandinnen und Probanden mit normoglykämischen Blutglukosewerten, könnte durch die längere Dauer in der prädiabetischen Stoffwechsellage bedingt sein. Frauen hatten weder zum Ersterhebungs-, noch zum Folgerhebungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Studien zeigten, dass Frauen (im Vergleich zu Männern) durch Prädiabetes ein weniger erhöhtes relatives Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben (40, 41). Es bedarf randomisierter kontrollierter Studien oder Meta-Analysen, um diese Befunde weiter zu bestätigen. Ein niedrigeres relatives Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen der Frauen mit Prädiabetes könnte zu einem niedrigeren DCSI-Gesamtwert beitragen.

## **4.2 Stärken und Limitationen der Arbeit**

Eine große Stärke dieser Studie ist die umfassende Erhebung von Labordaten. Die Tatsache, dass alle drei Glukoseparameter, Nüchternplasmaglukose, Plasmaglukose beim oGTT und HbA1c erhoben wurden, ist ein Vorteil im Vergleich zu vielen anderen Studien

(20, 21, 31), die sich mit Prädiabetes und dessen Entwicklung befasst haben. In der Mehrzahl der Studien wurden lediglich ein oder zwei Glukoseparameter erhoben.

Auch wenn die Ursprungskohorte der BASE-II von  $n=2171$  bzw.  $n=1083$  in der Folgeerhebung eine solide Größe darstellt, ist bei Detailbetrachtung von Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern, die T2D entwickelt haben, die geringe Gruppengröße eine Limitation dieser Arbeit. Die zusätzliche Unterteilung mittels der einzelnen Glukoseparameter reduziert die Gruppengröße weiterhin. Zudem lässt sich durch den *Loss-to-follow-up* ein Selektionsbias nicht ausschließen. Ein Vergleich der Daten zum Ersterhebungszeitpunkt zwischen jenen, die aus der Studie ausschieden und der Gruppe, für die zu beiden Erhebungszeitpunkten Daten vorhanden waren, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied mit Hinblick auf die Gesamtmorbidität oder das Geschlecht. Erstere Gruppe war lediglich älter und weniger gebildet (Anzahl der Bildungsjahre). Für Details siehe (23). Eine erhöhte Sterblichkeitsrate in der Diabeteskohorte kann so jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### 4.3 Weiterführende Fragen

Angesichts der steigenden Zahlen von Personen mit Prädiabetes oder T2D ist eine der wichtigsten Fragen, wie die Prävention zukünftig weiter verbessert, beziehungsweise effektiv umgesetzt, werden kann. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) hat 2022 zusammen mit einem Fachbeirat die „Nationale Aufklärungs- und Kommunikationsstrategie zu Diabetes mellitus“ erstellt (42). Ziel ist es, ein Netzwerk zu etablieren, um der Primärprävention, Früherkennung und Behandlung des T2D gezielt zu begegnen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob neben oft schwierig umzusetzenden Lifestyle-Veränderungen (mehr Bewegung, gesündere Ernährung) eine medikamentöse Therapie bereits bei Prädiabetikerinnen und Prädiabetikern etabliert werden sollte. Eine Metaanalyse von Mousavi et al. (43) zeigte, dass sowohl Metformin als auch Lifestyle-Veränderungen das Risiko, T2D zu entwickeln, reduzieren, Lifestyle-Veränderungen in diesem Zusammenhang jedoch deutlich nachhaltiger sind. Mori et al. (35) zeigten in einer Metaanalyse, dass die Einnahme von SGLT2-Inhibitoren bei Personen mit Prädiabetes und Herzinsuffizienz oder chronischem Nierenschaden mit einem niedrigerem Risiko assoziiert ist, T2D

zu entwickeln. Die Motivation zu Lifestyle-Veränderungen sollte stets der medikamentösen Therapie voranstellen.

Zusammenfassend lässt sich abschließen, dass Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes und deren Diagnostik, Behandlung, sowie Prävention auch in Zukunft einen hohen Grad an Bedeutung haben wird. Insbesondere mit neueren medikamentösen Ansätzen, wie beispielsweise den SGLT-2-Inhibitoren und den GLP-1-Rezeptoragonisten, aber auch mit dem steten Ansatz einen gesünderen Lifestyle zu etablieren gilt es die zukünftige Entwicklung zu erwarten.



## Literaturverzeichnis

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997–1999 and 2008–2011. *Diabetic Medicine*. 2016;33(10):1406-14.
3. Heidemann C S-NC. *Journal of Health Monitoring* | 3/2017 | Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus. 1960.
4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
5. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(4):289.
6. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-73.
7. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report website. Accessed [March 3rd 2022]. [Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>].
8. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82.
9. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):64-74.
10. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016:i5953.
11. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2147-55.
12. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, Yang Y, Hu Y, Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *Bmj*. 2020;370:m2297.
13. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, Roden M, Herder C. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85.

14. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
15. Lee CMY, Colagiuri S, Woodward M, Gregg EW, Adams R, Azizi F, Gabriel R, Gill TK, Gonzalez C, Hodge A, Jacobs Jr DR, Jr., Joseph JJ, Khalili D, Magliano DJ, Mehlig K, Milne R, Mishra G, Mongraw-Chaffin M, Pasco JA, Sakurai M, Schreiner PJ, Selvin E, Shaw JE, Wittert G, Yatsuya H, Huxley RR. Comparing different definitions of prediabetes with subsequent risk of diabetes: an individual participant data meta-analysis involving 76 513 individuals and 8208 cases of incident diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000794.
16. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *Jama*. 2001;285(16):2109-13.
17. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in White Individuals: The Bruneck Study. *Diabetes*. 2004;53(7):1782-9.
18. Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Stenlund H, Gareeboo H, Alberti KG, Shaw J. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *J Intern Med*. 2004;256(1):37-47.
19. Group TDS. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts<sup>1</sup>. *Diabetes Care*. 2003;26(1):61-9.
20. Veronese N, Noale M, Sinclair A, Barbagallo M, Dominguez LJ, Smith L, Pizzol D, Maggi S. Risk of progression to diabetes and mortality in older people with prediabetes: The English longitudinal study on ageing. *Age Ageing*. 2022;51(2).
21. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, Echouffo Tcheugui JB, Coresh J, Sharrett AR, Selvin E. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):511-9.
22. Young BA, Lin E, Korff MV, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, Everson-Stewart S, Kinder L, Oliver M, Boyko EJ, Katon WJ. Diabetes Complications Severity Index and Risk of Mortality, Hospitalization, and Healthcare Utilization. 2008;14(1):10.
23. Spieker J, Vetter VM, Drewelies J, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Regitz-Zagrosek V, Buchmann N, Demuth I. Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up. *Diabetic Medicine*. 2023:e15104.
24. Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li SC, Lindenberger U, Pawelec G, Siedler T, Wagner GG, Steinhagen-Thiessen E. Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):703-12.
25. Demuth I, Banszerus V, Drewelies J, Düzel S, Seeland U, Spira D, Tse E, Braun J, Bertram L, Thiel A, Lindenberger U, Regitz-Zagrosek V, Gerstorf D. Cohort Profile Update: GendAge and Berlin Aging Study II (BASE-II). *medRxiv*. 2020:2020.09.05.20187898.

26. Spira D, Buchmann N, König M, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I, Norman K. Sex-specific differences in the association of vitamin D with low lean mass and frailty: Results from the Berlin Aging Study II. *Nutrition*. 2019;62:1-6.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
28. Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(1):178-83.
29. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(4):A118.
30. Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V, Heinemann L, Scherbaum W, Kolb H. Epidemiology of Complications and Total Treatment Costs from Diagnosis of Type 2 Diabetes in Germany (ROSSO 4). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007;115(08):495-501.
31. Shang Y, Marseglia A, Fratiglioni L, Welmer AK, Wang R, Wang HX, Xu W. Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal study. *J Intern Med*. 2019;286(3):326-40.
32. Kowall B, Rathmann W, Heier M, Holle R, Peters A, Thorand B, Herder C, Strassburger K, Giani G, Meisinger C. Impact of weight and weight change on normalization of prediabetes and on persistence of normal glucose tolerance in an older population: the KORA S4/F4 study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):826-33.
33. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG, Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, Goldberg RB, Group ftDPPR. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622-31.
34. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H, Pilote L. Sex Differences in Cardiovascular Effectiveness of Newer Glucose-Lowering Drugs Added to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1).
35. Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, Fukuma S, Taura D, Harada N, Inagaki N, Inoue K. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults With Prediabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):221-31.
36. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55.

37. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of Aging on A1C Levels in Individuals Without Diabetes: Evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1991-6.
38. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-8.
39. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, Williams DE, Gregg EW, Bainbridge KE, Saydah SH, Geiss LS. Full Accounting of Diabetes and Pre-Diabetes in the U.S. Population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287-94.
40. Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):R245-55.
41. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Sesti G. Relative Risk of Cardiovascular Disease Is Higher in Women With Type 2 Diabetes, but Not in Those With Prediabetes, as Compared With Men. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3070-8.
42. Nationale Aufklärungs- und Kommunikationsstrategie zu Diabetes mellitus an der BZgA (2022). Strategiepapier 2022. BZgA, Köln. DOI: <https://doi.org/10.17623/32671.3>
43. Mousavi SS, Namayandeh SM, Fallahzadeh H, Rahmanian M, Mollahosseini M. Comparing the effectiveness of metformin with lifestyle modification for the primary prevention of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;23(1):198.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanne Helene Spieker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Diabetes mellitus Typ 2 und Prädiabetes in der Berliner Altersstudie II: Verlaufsdaten zu Prävalenz, Inzidenz und diabetesassoziierten Erkrankungen

Diabetes mellitus type 2 and Prediabetes in the Berlin Aging Study II: Longitudinal data on prevalence, incidence, and diabetes-related complications

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Darmstadt, den 29.11.2023

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Johanne Spieker hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Johanne Spieker, Valentin Max Vetter, Johanna Drewelies, Dominik Spira, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Vera Regitz-Zagrosek, Nikolaus Buchmann, Ilja Demuth, Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up, Diabetic Medicine, 2023

Beitrag im Einzelnen:

- Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1,2; sowie Tabellen 2, 5, 6 im Supplement und Abbildung 1, sowie Hauptanteil an Abbildung 4 entstanden
- Erstellung der Diabetes mellitus Typ 2 Diagnosen in der Folgerhebung der Berliner Altersstudie II
- Anpassung und Erhebung des Diabetes Complications Severtiy Index (DCSI) an den Datensatz der Berliner Altersstudie II
- Literaturrecherche
- Erstellung des ersten Manuskript-Drafts, Überarbeitung auf Basis der Ko-AutorInnen-Rückmeldungen, Hauptanteil an der Revision des Manuskriptes

---

Unterschrift der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE, SSCI  
 Selected Categories: **"ENDOCRINOLOGY and METABOLISM"**  
 Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 148 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	Nature Reviews Endocrinology	18,734	47.564	0.02824
2	Lancet Diabetes & Endocrinology	17,810	44.867	0.04579
3	Cell Metabolism	61,067	31.373	0.08630
4	ENDOCRINE REVIEWS	18,600	25.261	0.01203
5	Nature Metabolism	4,636	19.865	0.01410
6	DIABETES CARE	89,294	17.152	0.08506
7	METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	20,930	13.934	0.01771
8	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	13,422	12.081	0.00692
9	Obesity Reviews	18,669	10.867	0.02021
10	TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	13,168	10.586	0.01119
11	DIABETOLOGIA	40,193	10.460	0.03863
12	DIABETES	67,750	9.337	0.03524
13	REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS	4,204	9.306	0.00430
14	Obesity	25,762	9.298	0.02427
15	Cardiovascular Diabetology	10,971	8.949	0.01495
16	Biology of Sex Differences	2,974	8.811	0.00485
17	Molecular Metabolism	9,081	8.568	0.01808
18	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	5,624	8.333	0.00458
19	DIABETES & METABOLISM	4,944	8.254	0.00462
20	DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE	21,344	8.180	0.02372
21	DIABETES-METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS	8,321	8.128	0.00876

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
22	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	55,523	8.101	0.02824
23	Current Obesity Reports	3,004	8.023	0.00444
24	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	29,117	7.468	0.01390
25	Diabetes Technology & Therapeutics	6,783	7.337	0.01127
26	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	24,048	6.960	0.01940
27	EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	18,397	6.558	0.01631
28	THYROID	17,554	6.506	0.01761
29	BIOFACTORS	5,614	6.438	0.00307
30	DIABETES OBESITY & METABOLISM	15,119	6.408	0.02726
31	JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH	31,819	6.390	0.01837
32	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	94,486	6.134	0.05364
33	Frontiers in Endocrinology	24,490	6.055	0.03794
34	ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM	5,971	5.923	0.00425
35	ENDOCRINE-RELATED CANCER	8,931	5.900	0.00732
36	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	23,335	5.900	0.01037
37	Diabetes & Metabolism Journal	2,797	5.893	0.00350
38	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	5,399	5.667	0.00360
39	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	27,811	5.551	0.01817
40	JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION	9,039	5.467	0.00863
41	Current Diabetes Reports	7,146	5.430	0.01027
42	Diabetology & Metabolic Syndrome	3,908	5.395	0.00500
43	Obesity Research & Clinical Practice	2,416	5.214	0.00339



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
44	Current Osteoporosis Reports	3,590	5.163	0.00422
45	NEUROENDOCRINOLOGY	6,460	5.135	0.00584
46	OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL	22,405	5.071	0.01733
47	ENDOCRINOLOGY	47,257	5.051	0.01616
48	JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY	13,841	5.011	0.00970
49	Reproductive Biology and Endocrinology	7,513	4.982	0.00560
50	JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY	5,413	4.869	0.00410
51	Obesity Facts	2,937	4.807	0.00341
52	JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	8,230	4.750	0.00631
53	ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA	4,605	4.748	0.00353
54	Metabolomics	7,498	4.747	0.00729
55	Nutrition & Diabetes	2,153	4.725	0.00253
56	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	23,132	4.693	0.01932
57	JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	14,042	4.669	0.00791
58	Hormones & Cancer	1,045	4.667	0.00103
59	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	8,961	4.666	0.00758
60	BONE	27,763	4.626	0.01652
61	CURRENT OPINION IN LIPIDOLOGY	4,940	4.616	0.00358
62	World Journal of Diabetes	3,714	4.560	0.00238
63	Journal of Diabetes	2,968	4.530	0.00489
64	COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY C-TOXICOLOGY & PHARMACOLOGY	9,183	4.520	0.00336
65	Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism	1,251	4.435	0.00168

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
66	MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY	20,014	4.369	0.01213
67	Hormone Research in Paediatrics	3,265	4.275	0.00412
68	DIABETIC MEDICINE	16,204	4.213	0.01349
69	MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM	9,417	4.204	0.00699
70	BMJ Open Diabetes Research & Care	4,211	4.179	0.01052
71	ACTA DIABETOLOGICA	5,746	4.087	0.00672
72	European Thyroid Journal	1,811	4.084	0.00257
73	BIOLOGICAL TRACE ELEMENT RESEARCH	15,936	4.081	0.00901
74	Journal of Diabetes Research	8,467	4.061	0.01182
74	ENDOCRINE PATHOLOGY	1,895	4.056	0.00192
76	PROSTATE	8,983	4.012	0.00589
77	CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL	9,457	4.000	0.00560
78	JOURNAL OF TRACE ELEMENTS IN MEDICINE AND BIOLOGY	6,614	3.995	0.00469
79	ENDOCRINE	10,959	3.925	0.01306
80	JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY	6,699	3.870	0.00413
81	PEPTIDES	12,078	3.867	0.00488
82	Minerva Endocrinology	989	3.757	0.00080
83	Endocrine Practice	5,787	3.701	0.00823
84	Journal of Diabetes Investigation	4,824	3.681	0.00673
85	METABOLIC BRAIN DISEASE	5,309	3.655	0.00502
86	Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity	3,411	3.626	0.00348
87	CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE	7,027	3.620	0.00331

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
88	Endocrinology and Metabolism	1,937	3.607	0.00275
89	Pituitary	3,552	3.599	0.00375
90	Diabetes Therapy	3,328	3.595	0.00708
91	Adipocyte	1,400	3.553	0.00153
92	Diabetes & Vascular Disease Research	1,870	3.541	0.00212
93	CLINICAL ENDOCRINOLOGY	16,076	3.523	0.01057
94	HORMONES AND BEHAVIOR	11,621	3.492	0.00727
95	Hormones-International Journal of Endocrinology and Metabolism	2,006	3.419	0.00201
96	PEDIATRIC DIABETES	6,046	3.409	0.01044
97	STRESS-THE INTERNATIONAL JOURNAL ON THE BIOLOGY OF STRESS	4,035	3.340	0.00322
98	BMC Endocrine Disorders	2,886	3.263	0.00397
99	GENERAL AND COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY	14,898	3.255	0.00638
100	Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity-Targets and Therapy	4,728	3.249	0.00595
101	Endocrine Connections	2,985	3.221	0.00546
102	JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS	6,802	3.219	0.00865
103	ARCHIVES OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY	2,388	3.188	0.00186
104	NEUROPEPTIDES	2,715	3.152	0.00193
105	Frontiers of Hormone Research	682	3.143	0.00071
106	ANNALES D ENDOCRINOLOGIE	1,374	3.117	0.00151
107	PROSTAGLANDINS LEUKOTRIENES AND ESSENTIAL FATTY ACIDS	5,050	3.015	0.00259
107	JOURNAL OF BONE AND MINERAL METABOLISM	3,752	2.976	0.00282
109	JOURNAL OF CLINICAL DENSITOMETRY	2,679	2.963	0.00240

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
110	Archives of Osteoporosis	2,793	2.879	0.00406
111	ENDOCRINE JOURNAL	5,036	2.860	0.00372
112	JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS AND HOMEOSTATIC AGENTS	3,582	2.843	0.00371
113	International Journal of Endocrinology	5,712	2.803	0.00464
114	NEUROIMMUNOMODULATION	1,854	2.795	0.00070
115	HORMONE AND METABOLIC RESEARCH	5,479	2.788	0.00341
115	Canadian Journal of Diabetes	2,781	2.774	0.00433
117	STEROIDS	7,088	2.760	0.00327
118	JOURNAL OF MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA	2,252	2.698	0.00070
119	Primary Care Diabetes	1,713	2.567	0.00218
120	DOMESTIC ANIMAL ENDOCRINOLOGY	2,751	2.566	0.00123
121	EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES	3,728	2.426	0.00232
122	Aging Male	1,486	2.398	0.00154
123	GROWTH FACTORS	1,640	2.394	0.00044
124	Endocrine Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets	2,022	2.387	0.00163
125	DIABETES EDUCATOR	2,522	2.375	0.00194
126	Islets	875	2.308	0.00061
127	ENDOCRINE RESEARCH	943	2.306	0.00061
128	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	6,017	2.277	0.00530
129	Vitamins and Hormones	2,396	2.247	0.00138
130	Diabetologie und Stoffwechsel	293	2.228	0.00048
131	GROWTH HORMONE & IGF RESEARCH	1,611	2.125	0.00106

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
132	MAGNESIUM RESEARCH	886	2.125	0.00018
133	Archives of Endocrinology Metabolism	1,340	2.032	0.00220
134	Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology	1,602	2.016	0.00168
135	Endocrinologia Diabetes y Nutricion	623	1.833	0.00101
136	Endokrynologia Polska	1,139	1.569	0.00074
137	JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	4,077	1.520	0.00328
138	Pediatric Endocrinology Reviews PER	789	1.218	0.00051
139	Acta Endocrinologica-Bucharest	520	1.104	0.00080
140	International Journal of Diabetes in Developing Countries	887	1.013	0.00078
141	Nutrition Clinique et Metabolisme	146	0.704	0.00010
142	NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS	2,323	0.638	0.00060
143	TRACE ELEMENTS AND ELECTROLYTES	240	0.492	0.00005
144	Diabetologie	100	0.352	0.00009
145	Diabetes Stoffwechsel und Herz	43	0.180	0.00005
146	Correspondances en Metabolismes Hormones Diabetes et Nutrition	11	0.026	0.00000
147	Science of Diabetes Self-Management and Care	11	N/A	0.00000
148	Discover Oncology	17	N/A	0.00000

Copyright © 2022 Clarivate Analytics

## Druckexemplar der Publikation



Received: 4 March 2022 | Accepted: 29 March 2023

DOI: 10.1111/dme.15104

RESEARCH: EPIDEMIOLOGY



## Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up

Johanne Spieker<sup>1</sup> | Valentin Max Vetter<sup>1,2</sup> | Johanna Drewelies<sup>2</sup> | Dominik Spira<sup>1</sup> | Elisabeth Steinhagen-Thiessen<sup>1</sup> | Vera Regitz-Zagrosek<sup>3</sup> | Nikolaus Buchmann<sup>4</sup> | Ilja Demuth<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Biology of Aging Working Group, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases (including Division of Lipid Metabolism), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Lise Meitner Group for Environmental Neuroscience, Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Berlin Institute for Gender in Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Charité – University Medicine Berlin Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

<sup>5</sup>BCRT – Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

### Correspondence

Ilja Demuth, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.  
Email: [ilja.demuth@charite.de](mailto:ilja.demuth@charite.de)

### Funding information

Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, Grant/Award Number: 01UW0808, 16SV5536K, 16SV5537, 16SV5538, 16SV5837, 01GL1716A and 01GL1716B

### Abstract

**Aims:** Aim of the current study was to describe the prevalence, incidence, and severity of diabetes mellitus type 2 (T2D) in a cohort of older men and women aged 60 years and above over the course of on average 7 years, since longitudinal data on this topic are scarce for this age group in Germany.

**Methods:** Baseline data of 1671 participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II;  $68.8 \pm 3.7$  years) and follow-up data assessed  $7.4 \pm 1.5$  years later were analysed. The BASE-II is an exploratory, observational study on cross-sectional and longitudinal data of an older population. T2D was diagnosed based on self-report, antidiabetic medication use and laboratory parameters. T2D severity was determined by the diabetes complications severity index (DCSI). Prognostic capacity of laboratory parameters was evaluated.

**Results:** The proportion of participants with T2D increased from 12.9% (37.3% women) at baseline to 17.1% (41.1% women) with 74 incident cases and 22.2% not being aware of the disease at follow-up. The incidence rate is 10.7 new T2D diagnoses per 1000 person-years. More than half of the 41 newly identified incident T2D cases were diagnosed solely by the 2-h-plasma glucose test (OGTT) and diagnosis based on OGTT as the only criterion among incident cases was found more frequently in women ( $p = 0.028$ ). T2D severity expressed by the DCSI significantly increased from baseline to follow-up (mean DCSI  $1.1 \pm 1.2$  vs.  $2.0 \pm 1.8$ ; range 0–5 vs. 0–6). Cardiovascular complications had the highest impact (43.2% at baseline and 67.6% at follow-up).

**Conclusions:** A comprehensive picture of T2D with respect to prevalence, incidence, and severity in older people of the Berlin Aging Study II is provided.

### KEYWORDS

BASE-II, Berlin Aging Study II, DCSI score, diabetes mellitus type 2, GendAge

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Diabetic Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Diabetes UK.

## 1 | INTRODUCTION

The number of people diagnosed with diabetes has risen over the past decades, now reaching a prevalence of an estimated average of 10.5% worldwide.<sup>1</sup> In Germany this number has increased from <2% in the 1950s<sup>2,3</sup> to 9.2% in 2010, including 2% undiagnosed cases (21.7% of the T2D patients) as reported from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1, 2008–2011).<sup>4</sup> As the risk of being diagnosed with diabetes increases with age, the globally estimated prevalence is almost 20% in the 65–79 year olds.<sup>5</sup> Studies suggest that only 49.9% of patients worldwide and 59.3% of patients in Europe affected from diabetes mellitus are aware of their condition.<sup>5</sup>

Besides genetic and demographic factors the following lifestyle factors are associated in a significant way with diabetes mellitus type 2 (T2D): high body mass index (BMI) [S1], low physical activity [S2], smoking [S3], alcohol consumption [S4] and an unhealthy diet [S5]. Being affected by diabetes results in a higher risk for comorbidities and a growing burden for the healthcare system, given that people diagnosed with T2D have healthcare expenditures 1.7× higher than people without this diagnosis [S6, S7]. Early diagnosis and treatment of T2D are essential, as studies show that adequate glycaemic control in people who are affected by T2D lowers the risk for developing complications and improves the outcome for patients who had already developed them<sup>6–10</sup> [S8].

To quantify the severity of diabetic complications and to better predict the risk of adverse outcomes, Young et al. developed the diabetes complications severity index (DCSI).<sup>11</sup> The DCSI incorporates seven categories of diabetic micro- and macrovascular complications: *retinopathy*, *neuropathy*, *nephropathy*, *cardiovascular disease*, *cerebrovascular disease*, *peripheral vascular disease*, and *metabolic complication*.

The DCSI as well as its adapted version (aDCSI), which does not consider laboratory parameters [S9], have been used as predictors of mortality, hospitalization, and healthcare use and cost in datasets of primary care and health insurances<sup>11–13</sup> [S10, S11]. It has also been used as a valid measure for the severity of diabetes and its comorbidities in cross-sectional studies<sup>14</sup> [S12–S13]. The change of the DCSI and the aDCSI over time has been investigated several times using claims data<sup>15–17</sup> [S14–S16]. To our knowledge, longitudinal prospective data on the DCSI change have not yet been reported so far in a comparable German age group.

Aim of the current study was to describe the prevalence, incidence, and severity (DCSI) of T2D in a cohort of older men and women aged 60 years and above over the course of on average 7 years, since longitudinal data on this topic are scarce for this age group in Germany.

### What's new?

- Provides a comprehensive picture of T2D in older people of the Berlin Aging Study II.
- Clinically relevant differences in the informational value of commonly used T2D diagnostic laboratory parameters between the men and women are described.
- Provides a snapshot of the currently used anti-diabetic medication in older people.

The analyses additionally included the investigation of the criteria resulting in the T2D diagnoses, antidiabetic medication, and also the capacity of three parameters of the glucose status, fasting glucose, HbA1c and 2-h-glucose (oral glucose tolerance test [OGTT]), to predict incident T2D in both sexes.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Berlin Aging Study II baseline assessments and follow-up as part of the GendAge study

Participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) were recruited through an existing participant pool at the Max Planck Institute for Human Development and public advertisements from the Berlin metropolitan area. Baseline medical assessments took place between 2009 and 2014 and included 1671 participants aged 60 years and older (range: 60–84 years, older BASE-II group). Follow-up data on 1083 participants were assessed on average  $7.4 \pm 1.5$  years later (range 3.91–10.37 years) as part of the GendAge study. For further details on BASE-II and GendAge see Bertram et al.<sup>18</sup> and Demuth et al.<sup>19</sup>

Loss of follow-up between the two assessments was  $N = 588$  participants and is addressed in the limitation section (for details see Table S1).

In the current study we included a total of 209 participants with a T2D diagnosis at baseline. One hundred and eighty five participants had the diagnosis at follow-up. Of these 185, 111 had this diagnosis already at baseline or were newly diagnosed on this occasion (prevalent cases). Seventy-four were newly diagnosed after baseline assessment (incident cases), of which 41 were diagnosed for the first time at follow-up.

While determining T2D duration for incident cases in order to count person-years at risk for the incidence rate, there were 17 incident cases for which only the year of

being diagnosed with diabetes was known. In these cases, we set the 2nd July of the given year as date of the diagnosis. To calculate T2D duration in years we subtracted this date from the date of the follow-up assessment. For 16 participants who reported to be diagnosed between the first and second assessment, there was no date of diagnosis given. In these cases, we determined the time in years between the two assessments divided by two as T2D duration.

The T2D diagnosis of 15 participants at baseline could not be confirmed at follow-up. Six of them had reached the cut-off for at least one of the diagnostic laboratory values (see below) at baseline, which was then close to the cut-off but not reaching it at follow-up. The remaining nine participants were considered to have T2D at baseline based on the medical history provided, which was differently reported at follow-up.

## 2.2 | Diabetes mellitus type 2

Diabetes mellitus type 2 was diagnosed based on American Diabetes Association (ADA) guidelines<sup>20</sup> when applying at least one of the following criteria:

- Anamnestic history of T2D (self-report)
- Antidiabetic medication
- Fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dL
- 2 h plasma glucose during 75 g-OGTT  $\geq 200$  mg/dL
- HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol [6.5%]

Prediabetes was diagnosed applying fasting glucose (100–125 mg/dL) and/or HbA1c (39–46 mmol/mol) [5.7%–6.4%] and/or 2 h plasma glucose during 75 g-OGTT (140–199 mg/dL) according to ADA guidelines.<sup>20</sup>

## 2.3 | Diabetes complications severity index

The DCSI is a score developed by Young et al. to evaluate whether the complications of diabetes and the degree of its severity determine mortality and risk of hospitalization.<sup>11</sup> The score incorporates seven categories of complications deriving from diabetes, encoded according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9-CM): *Retinopathy, nephropathy, neuropathy, cerebrovascular disease, cardiovascular disease, peripheral vascular disease, and metabolic complication*. A detailed description can be found in Supplementary Methods and Table S2. We included all 111 datasets of participants diagnosed with T2D at baseline and follow-up.

## 2.4 | Assessment of characteristics in the context of T2D

We evaluated physical activity using the rapid assessment of physical activity questionnaire.<sup>21</sup> Body weight was measured to the nearest 0.1 kg and height was determined to the nearest 0.1 cm by using an electronic weighing and measuring station (seca 764; seca). The BMI was calculated using the standard formula (weight in kilograms divided by height in metres squared). We used a modified version of the morbidity index originally described by Charlson,<sup>22</sup> for details see Meyer et al.<sup>23</sup>

## 2.5 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS version 26. Prevalence and incidence of T2D were determined, the latter in form of incident cases and incidence rate per person-years. Person-years, meaning the time under risk to develop T2D, were calculated from baseline to date of T2D diagnosis or to follow-up. If there was no date of diagnosis, follow-up time was divided by two ( $N=16$ ). If the date of diagnosis did only contain the year, the 2nd July was determined as accurate date ( $N=17$ ).

At baseline T2D data for 1625 participants and at follow-up T2D data for 1081 were available. Participants with none of the five criteria to diagnose T2D available were excluded (baseline  $N=46$ , follow-up  $N=2$ ).

To test for differences between participants with T2D at baseline and follow-up, *t*-test or Wilcoxon rang test were performed. Normal distribution was tested visually using graphs showing the distribution and by Kolmogorov-Smirnov- and Shapiro-Wilk-test.

The 'UpSet' plots were produced with R 3.6.2 [S17] and the "UpSetR" package [S18]. To analyse the intersection between the individual diagnostic categories or medication, we formed separate datasets that contained only participants who met the regarding criteria. Subsequently, the intersections between the individual datasets were analysed and visualized as 'UpSet' plot. The bars on top of the columns represent the intersection size and the rows represent the individual datasets. All intersections are displayed and sorted by frequency.

Receiver operating characteristics (ROC) and areas under the curve (AUCs) and its confidence intervals were calculated with the "pROC" package [S19] in R. Logistic regression models were calculated by R's "glm" function.

## 3 | RESULTS

In the current study, we used data from two waves of medical assessments of the older subsample of BASE-II



participants, which represent up to 10.4 years of follow-up (mean follow up at  $7.4 \pm 1.5$  years). Data were available for 1671 (mean age  $68.8 \pm 3.7$  years, 51.6% women) and 1083 (mean age  $75.6 \pm 3.8$  years, 52.0% women) participants of baseline and follow-up assessments, respectively. Detailed characteristics are shown in [Table 1](#).

Two hundred and nine participants were diagnosed with T2D at baseline out of 1625 for whom T2D data were available (12.9%,  $68.7 \pm 3.7$  years, 37.3% women), 52 of them were newly diagnosed (24.9%). One hundred and eighty-five participants (out of 1081 for whom sufficient data were available) had this diagnosis at the time of follow-up (17.1%,  $75.6 \pm 4.2$  years, 41.1% women), including 111 prevalent and 74 incident cases ([Figure 1](#)). The incidence rate is 10.7 new T2D diagnoses per 1000 person-years with 6909.1 person-years at risk. Of the 185 T2D cases at follow-up, 41 participants (22.2%, women  $N=21$ ) were not aware of the disease, which resembles the proportion observed at baseline. At baseline, men had a T2D prevalence of 16.2% and women of 9.0% which increased at follow-up to 21.0% and 13.5%, respectively. Baseline and follow-up characteristics of participants with T2D are displayed in [Table S5](#). Details of the analytical sample of 111 participants diagnosed with T2D at baseline and follow-up, the prevalent cases, are displayed in [Table 2](#).

At baseline 38.9% of the participants had prediabetes. When focussing on the 74 incident T2D cases, for which 64 full laboratory datasets were available, 61 of 64 (95.3%) had prediabetes at baseline, and as expected they had significantly higher fasting blood glucose and HbA1c values at baseline when compared to the participants who had not developed T2D at the time of follow-up (both  $p < 0.05$ , Welch's *t*-test).

We next evaluated baseline HbA1c and fasting blood glucose in the 41 participants with incident T2D who were diagnosed at follow-up for the first time. This revealed that the mean baseline HbA1c was within the pre-diabetic range for both, men and women ( $39 \text{ mmol/mol} \pm 3$ ;  $40 \text{ mmol/mol} \pm 4$ ) [ $5.8\% \pm 0.3$ , both in men and women], whereas this was the case for fasting glucose only in men ( $101.9 \text{ mg/dL} \pm 8.7$ ) and not in women ( $97.7 \text{ mg/dL} \pm 9.3$ ).

### 3.1 | Diabetes diagnostic criteria and antidiabetic medication at follow-up

We next focused on the diagnostic criteria and their combinations leading to the T2D diagnosis in the 185 participants with T2D at follow-up ([Figure 2](#)). A total of 143 participants were diagnosed based on at least one laboratory parameter, fasting glucose, 2h-glucose (OGTT) or

TABLE 1 Characteristics of BASE-II baseline ( $N=1671$ ) and follow-up ( $N=1083$ ) samples (older group).

Variables	Baseline		Follow-up	
	Mean $\pm$ SD or %	Number of observations	Mean $\pm$ SD or %	Number of observations
Women	51.6	862	52.0	563
Age (years)	$68.8 \pm 3.7$	1671	$75.6 \pm 3.8$	1083
Diabetes mellitus type 2	12.9	209	17.1	185
Diabetes mellitus type 2; new diagnosis <sup>a</sup>	3.2	52	3.8	41
Prediabetes	38.9	623	44.4	478
Fasting glucose (mg/dL)	$96.3 \pm 20.2$	1570	$102.2 \pm 22.3$	1070
2h-OGTT (mg/dL)	$108.6 \pm 36.0$	1382	$117.3 \pm 36.0$	822
HbA1c (mmol/mol) [%]	$38 \pm 6$ [ $5.6 \pm 0.6$ ]	1568	$39 \pm 6$ [ $5.7 \pm 0.5$ ]	1072
Anamnestic history of T2D (self-report)	9.3	150	12.1	131
Antidiabetic medication	6.9	111	9.2	100
Smoking (packyears)	$10.4 \pm 17.6$	1611	$9.9 \pm 17.7$	1003
Alcohol (four times a week or more)	27.6	459	20.6	223
RAPA score	$5.1 \pm 1.5$	1588	$4.8 \pm 1.3$	1080
BMI	$26.8 \pm 4.2$	1638	$26.9 \pm 4.2$	1081
Morbidity index <sup>b</sup>	$0.9 \pm 1.1$	1495	$1.2 \pm 1.3$	940

Note: 2h-OGTT = oral glucose tolerance test (OGTT was only performed when T2D was not known).

Abbreviations: BMI, body mass index; RAPA, rapid assessment of physical activity; T2D, diabetes mellitus type 2.

<sup>a</sup>Diagnosed during the course of the study either at baseline or follow-up.

<sup>b</sup>Modified version of the morbidity index originally described by Charlson,<sup>22</sup> for details see Meyer et al.<sup>23</sup>

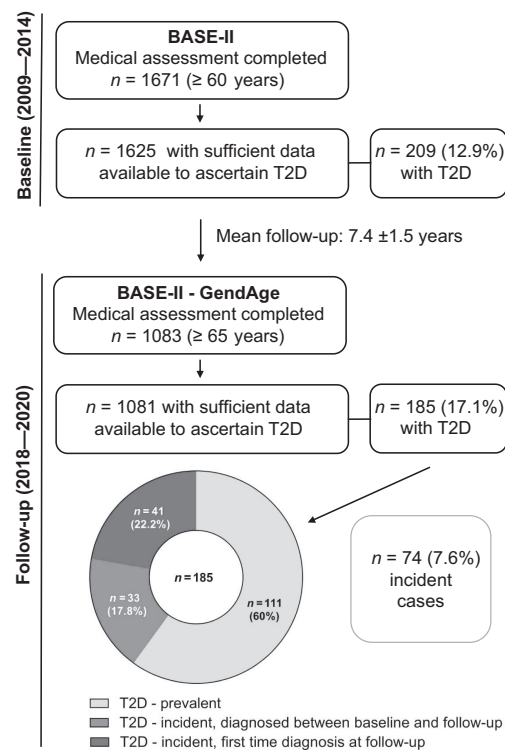


FIGURE 1 Diabetes mellitus type 2 at baseline (BASE-II) and follow-up (GendAge). The flow-chart shows the T2D prevalence among BASE-II participants at baseline and the number/proportion of prevalent and incident cases at follow-up  $7.4 \pm 1.5$  years later. BASE-II, Berlin Aging Study II; T2D, diabetes mellitus type 2.

HbA1c, and 46 participants fulfilled the maximum of four diagnostic criteria (OGTT was only performed when T2D was not known): anamnestic information, antidiabetic medication, fasting glucose and HbA1c. In 42 participants the T2D diagnosis was based solely on anamnestic information on an existing T2D diagnosis and/or antidiabetic medication use without any of the laboratory parameters reaching the diagnostic cut-off. With 24 out of the 41 incident T2D cases at follow-up more than half of the newly diagnosed participants were diagnosed solely by the 2h-OGTT. Interestingly, the T2D diagnosis based on impaired glucose tolerance (OGTT) as the only criterion among the incident cases was found more frequently in women ( $N=16$ ) than in men ( $N=8$ ), a difference which was statistically significant ( $p=0.028$ , Fisher's exact test, Figures S1 and S2).

Logistic regression analyses revealed statistically significant ( $p < 0.001$ , Table S3) associations between baseline fasting glucose, HbA1c and 2h-glucose (OGTT) and

incident T2D after on average 7.4 years follow-up time ( $n=860$  provided information on all three parameters). This association remained significant in sex-stratified subgroup analyses (Table S4).

We next evaluated the capacity of these three laboratory parameters, as assessed at baseline to predict incident T2D at follow-up. The ROC curves from this analysis revealed that the AUCs for fasting glucose, HbA1c and 2h-glucose were comparable with overlapping 95% confidence intervals (for details see Figure S3a). Stratification of this analysis by sex revealed that all three parameters of the glucose status tested are equally able to predict incident T2D with AUCs comparable to the values yielded from the not stratified analysis, with the exception of the 2h-glucose (OGTT) in men which predicted incident T2D less accurate (Figure S3b,c).

Evaluating the antidiabetic medication of our sample in the follow-up dataset revealed that 100 out of the 185 participants diagnosed with T2D were treated with antidiabetic drugs. The majority ( $N=85$ ) used metformin, 47 of them as the only antidiabetic medication and 38 in combination with another oral antidiabetic drug or insulin; the most frequent combination being metformin and a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor ( $N=15$ ). For details see Figure 3. There was no significant difference between women and men with respect to the antidiabetic medication, when considering each medication separately.

### 3.2 | DCSI at baseline and follow-up for prevalent cases

We computed the DCSI for both waves of assessments as a measure of T2D severity in prevalent cases and determined its change between the two assessments to evaluate T2D progression. The DCSI significantly increased in the  $7.4 \pm 1.5$  years between baseline and follow-up (mean DCSI  $1.1 \pm 1.2$  vs.  $2.0 \pm 1.8$ ; range 0–5 vs. 0–6). The mean DCSI in women ( $N=40$ ) increased from  $0.7 \pm 0.8$  to  $1.8 \pm 1.7$  and in men ( $N=71$ ) from  $1.3 \pm 1.4$  to  $2.1 \pm 1.8$  (all  $p < 0.01$ , Wilcoxon signed rank test). Thus, while the DCSI was higher in men at both time points, the increase of T2D severity as assessed with the DCSI was higher in women, but not statistically significant. The DCSI change per year was 0.12 in men and 0.14 in women. Results are displayed in Figure 4.

In a next step we compared the different DCSI constituting categories (Table S6) with respect to their impact among the participants with prevalent T2D at both time points of assessment. This revealed that cardiovascular complications were the complications with the highest impact of 43.2% at baseline, and a steep increase to 67.6%

TABLE 2 Characteristics of the prevalent T2D cases in BASE-II (N=111).

Variables	Baseline		Follow-up		p-value
	Mean ± SD or %	Number of observations	Mean ± SD or %	Number of observations	
Women	36.0	40	36.0	40	N/A
Age (years)	68.1 ± 3.7	111	75.4 ± 4.1	111	<0.001
T2D new diagnosis (unaware of disease)	20.7	23	N/A	N/A	N/A
DCSI	1.1 ± 1.2	111	2.0 ± 1.8	111	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	127.1 ± 31.2	106	143.6 ± 34.5	111	<0.001
2h-OGTT (mg/dL)	218.8 ± 60.1	21	N/A	N/A	N/A
HbA1c (mmol/mol) [%]	48 ± 8 [6.6 ± 0.7]	105	50 ± 9 [6.7 ± 0.8]	111	<0.001
Medical history of T2D (self-report)	77.1	84	91.0	101	<0.002
Antidiabetic medication	56.4	62	76.6	85	<0.001
Smoking (packyears)	14.7 ± 18.4	103	15.3 ± 21.4	100	0.574
Alcohol (four times a week or more)	31.6	31	23.4	26	<0.001
RAPA score	4.8 ± 1.5	109	4.5 ± 1.2	111	0.056
BMI	29.6 ± 4.4	110	29.3 ± 4.2	111	0.099
Morbidity index <sup>a</sup>	1.0 ± 1.2	104	1.9 ± 1.7	85	<0.001

Note: 2h-OGTT = oral glucose tolerance test (OGTT was only performed when T2D was not known).

Abbreviations: BMI, body mass index; DCSI, diabetes complications severity index; RAPA, rapid assessment of physical activity; T2D, diabetes mellitus type 2.

<sup>a</sup>Modified version of the morbidity index originally described by Charlson,<sup>22</sup> for details see Meyer et al.<sup>23</sup>; statistical analysis was performed by t-test or Wilcoxon signed test, as appropriate.

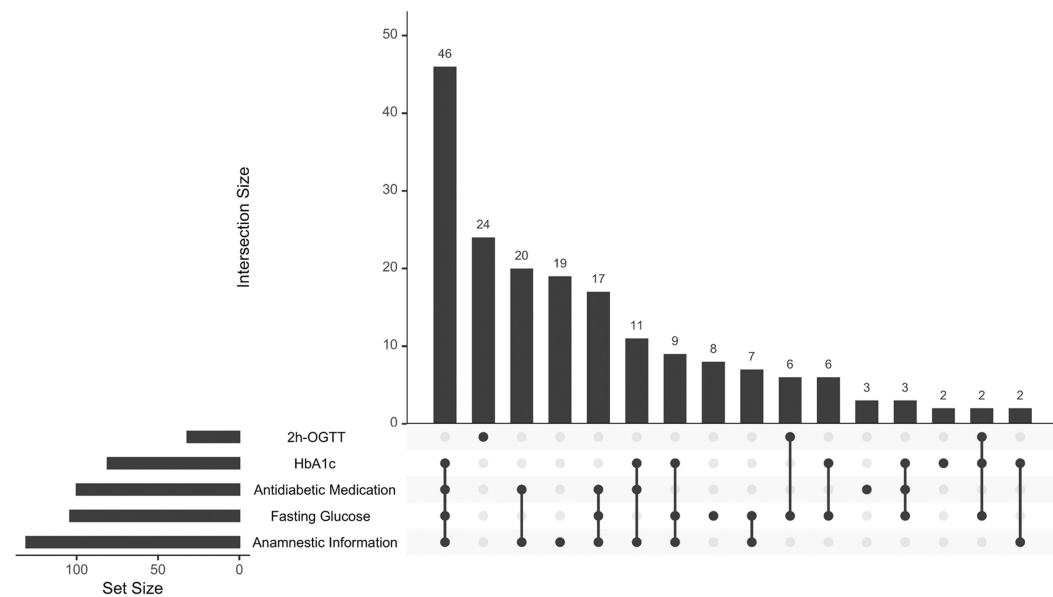


FIGURE 2 Type 2 diabetes diagnosis at follow-up (N=185). Diabetes diagnosis criteria at follow-up and their combinations are indicated with the number of cases above the bars (OGTT was only performed when T2D was not known). OGTT, oral glucose tolerance test; T2D, diabetes mellitus type 2.

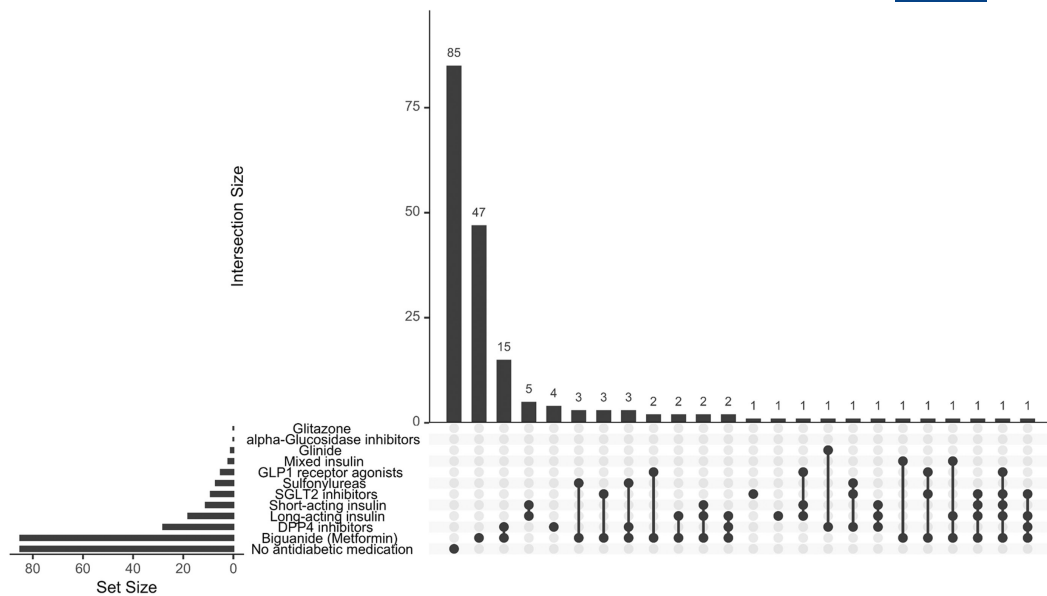


FIGURE 3 Antidiabetic medication at follow-up (N=185). Antidiabetic medication at follow-up and its combinations are indicated with the number of cases above the bars. 41 of 85 participants without medication were newly diagnosed incident cases. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

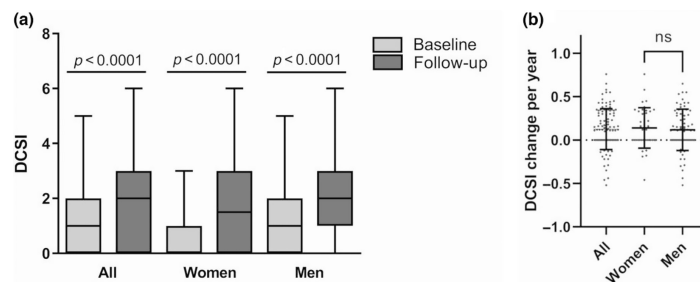


FIGURE 4 Severity of diabetes complications at baseline and follow-up as determined by the diabetes complications severity index (DCSI). (a) The mean DCSI at baseline and follow-up is shown for all prevalent T2D cases (N=111) and separately for women (N=40) and men (N=71). Significant increase between baseline and follow-up for each group is indicated (Wilcoxon test). (b) The DCSI change per year over the 7.4 ± 1.5 years of follow-up is shown for the prevalent T2D cases. Mean and standard deviation is indicated. All: N=111; females: N=40; males: N=71. No significant difference (ns) between mean DCSI of female and male participants were detected (t-test). T2D, diabetes mellitus type 2.

at follow-up. This was followed by the DCSI categories *neuropathy* (21.6% and 61.3%) and *peripheral vascular disease* (27.9% and 28.8%). When looking at sex differences, at baseline men were significantly more likely affected from cardiovascular diseases than women, but at follow-up this difference was not significant anymore ( $p < 0.05$  and  $p = 0.214$ , Mann-Whitney-U test). At follow-up *neuropathy* had the highest impact (60.0%) in women, followed by *cardiovascular diseases* (52.5%), whereas for men it was the other way around (76.1% and 62.0% respectively).

When comparing the progression of each category, there was no significant difference between the sexes ( $p > 0.05$ , Welch's test).

#### 4 | DISCUSSION

In the current study, we assessed the course of T2D over on average 7 years in terms of prevalence, incidence, and disease severity as reflected by the DCSI, as well as diagnostic

criteria and antidiabetic medication. Epidemiological data on the prevalence and incidence of diagnosed, undiagnosed, and new-onset diabetes were lower, but basically in keeping with comparable nationwide data from the DEGS1 study.<sup>4</sup> The prevalence of T2D was lower in the current study (12.9% at baseline and 17.1% at follow-up) when compared to the nationwide reported 23.9% among 65–79-year olds. On average 23.6% (24.9% at baseline, 22.2% at follow-up) were undiagnosed cases compared to 17.6% when looking at 65–79-year-olds in Germany.<sup>4</sup> However, undiagnosed cases were only determined by HbA1c measurements in DEGS1, whereas we additionally considered fasting glucose and the OGTT. The incidence rate for diagnosed and undiagnosed diabetes in the current study was lower compared to nationwide data with 10.7 per 1000 person-years compared to 12.8.<sup>24</sup> On the one hand, these differences might be due to the fact that the nationwide data incorporate all types of diabetes and not only diabetes type 2, even though diabetes type 2 makes up over 90% of all diabetes diagnoses [S20]. On the other hand, the lower T2D prevalence in the current study might be explained by the observation of Berlin Aging Study II participants being overall healthier at baseline when compared to nationwide data as described earlier.<sup>18</sup>

Focussing on sex differences of diabetes prevalence in Germany, more men than women are affected by diabetes when considering the 18–79-year-olds (9.9% vs. 8.6%)<sup>4</sup> and also concerning 60–69-year-olds (14.5% vs. 10.0%) and 70–79-year-olds (21.9% vs. 16.9%); women “catch up” with and even overtake men when older than 90 years [S21]. The numbers reported here are comparable, with more men than women diagnosed with T2D (at baseline 16.2% vs. 9.0%; at follow-up 21.0% vs. 13.5%). As our cohort consists of participants that were on average younger than 80 years old, we could not determine conclusively whether women would overtake in terms of T2D prevalence in older age.

When investigating T2D severity, the mean DCSI value increased from 1.1 to 2.0 between the two assessments. Men had a higher baseline and follow-up DCSI, whereas women had a stronger DCSI increase within the observation period, even though the latter difference did not reach statistical significance.

Women generally get diagnosed with diabetes later than men and at a higher BMI.<sup>25</sup> Many studies have shown that natural menopause is not associated with a higher risk of T2D and that a higher post-menopausal diabetes incidence, if depicted, is rather due to chronological aging and physical inactivity than to the menopause per se [S21–S24]. However, this research remains controversial, since there are studies that showed higher risk of metabolic syndrome in post-menopausal women independent of age [S25, S26] and there is evidence that an early menopause increases the risk of T2D [S27–S29]. Multiple studies

suggest that women affected by diabetes are at higher relative risk for CHD than men with this diagnosis, pre- and post-menopausal [S30–S32]. In our study, when looking at the absolute risk of the different DCSI categories on the subpopulation affected with T2D, *cardiovascular diseases* had the highest impact on DCSI progression. At baseline, men with T2D were significantly more likely affected from *cardiovascular diseases* than women, but at follow-up this was no longer the case.

The ROSSO study observed 3142 people with new-onset diabetes over a mean follow-up time of 6.5 years in Germany, focussing on diabetes mellitus complications and its treatment costs. Mean age of the participants recruited from primary care practices was  $62.5 \pm 9.6$  years.<sup>26</sup> The complication rate increased linearly with time, coronary heart disease being the most common risk factor and complication, and neuropathy having the steepest increase after diagnosis. Men had more acute myocardial infarction events than women, whereas in numbers of strokes and mortality there was no difference. A longitudinal study by Weng et al. investigated 16,950 people with newly diagnosed diabetes from a US administrative claims database between 2006 and 2014, focusing on treatment and comorbidities of diabetes.<sup>15</sup> They found that men had higher DCSI scores and the DCSI progression was in general faster at higher age. In the age group above 65 years, cerebrovascular diseases were most prominent, followed by cardiovascular diseases. The data reported by Hazel-Fernandez et al. support our finding of more diabetic complications in men than in women.<sup>13</sup> In contradiction McCollum et al. found that women diagnosed with diabetes had significantly more comorbidities than men with this diagnosis (7.8 vs. 6.4 on average), but they did not distinguish between diabetes complications and comorbidities in general [S33].

The investigation of the diagnostic criteria resulting in the T2D diagnoses at follow-up ( $N=185$ ) showed that most of them are supported by four of the five criteria considered: anamnestic information, antidiabetic medication, fasting glucose and HbA1c (the 2 h-OGTT was performed only when T2D was not known). Focussing on the newly diagnosed participants, 58.5% were diagnosed by 2 h-OGTT only, of which 66.7% were women. These results are in line with earlier reports showing that women are more frequently affected from impaired glucose tolerance, whereas men more frequently show fasting glucose glycaemia (reviewed in<sup>27</sup>). With respect to the newly diagnosed participants at follow-up, only men's fasting blood glucose values (mean) at baseline were in the range indicating prediabetes, whereas the women's mean fasting glucose values were below the prediabetes cut-off. The HbA1c mean values, however, met the pre-diabetic range in both, women and men.

This underscores the particular importance of diagnostic laboratory test(s) applied with respect to the chance of an existing T2D being diagnosed and its difference between women and men. Thus, our data support the recommendations of the Deutsche Diabetes Gesellschaft (German Diabetes Society) of applying fasting blood glucose and HbA1c in combination when screening for T2D.<sup>28</sup> When choosing to apply only one test, our findings suggest a sex-specific approach: for men, both tests can be equally applied, whereas for women, one would recommend to measure HbA1c. A 2 h-glucose tolerance test (OGTT) should follow in case either of the two values, fasting glucose or HbA1c, were within the pre-diabetic range.<sup>28</sup>

A recent study on antidiabetic medication showed a lower risk of cardiovascular complications when combining metformin with a GLP-1 receptor agonist or a SGLT2 inhibitor, with GLP-1 receptor agonists having a greater effect in women than in men.<sup>29</sup> In our cohort these two antidiabetic drugs were only taken by a small proportion of the participants. With cardiovascular events being the most prevalent T2D complication, people diagnosed with T2D might benefit from these newer oral antidiabetic drug classes.<sup>30</sup>

The current study is subject to several limitations and strengths. As described above, participants of the BASE-II were healthier at baseline when compared to nationwide data.<sup>18</sup> Therefore, we are not able to generalise our results to the population level, which is reflected by our findings, e.g. when comparing T2D prevalence and incidence rates to nationwide data.

Furthermore, we cannot rule out an additional selection bias due to the loss of about one third of the participants during the follow-up period. However, a comparison of baseline data of participants with and without follow-up data revealed that even though older and less educated, there were no differences between these two groups with respect to gender or overall morbidity (for further details see [Table S1](#) and Supplementary Methods), suggesting the potential bias to be rather low. Another limitation is that we have not assessed latent autoimmune diabetes in adults (LADA) among the participants diagnosed as having T2D. However, the prevalence of this type of diabetes is estimated to be comparatively small and ranges between 2% and 14% (overview in Hernández and Mauricio, 2021 [S34]). Finally, the analysed dataset is comparatively small, especially with respect to newly diagnosed cases at follow-up, which again might be the result of the above average health of our participants.

A strength of this study is the use of comprehensive laboratory diagnostics, including fasting glucose, HbA1c and the 2h-glucose test (OGTT) which stands in contrast to many other health studies where only one or two

parameters are available to identify unknown diabetes.<sup>4,31</sup> This not only allowed us to diagnose unknown diabetes according to established guidelines, but also to shed light on sex differences in the diagnostic value of these laboratory parameters. Finally, the extensive data collection of the current study enabled us to provide a comprehensive overview on various aspects of diabetes in older people, including prevalence, incidence, medication and diabetic complications.

## 5 | CONCLUSIONS

The data on the studied cohort available allowed us to describe a comprehensive picture of T2D with respect to its prevalence, incidence, and severity in older people in Germany. In addition, the combined use of cross-sectional and longitudinal data allowed us to detect clinically relevant differences in the informational value of the commonly used T2D diagnostic laboratory parameters between men and women. The study additionally provided a snapshot of the current antidiabetic medication use in older people, an area that can be expected to undergo greater changes in the future due to available newer classes of medication such as GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolaus Buchmann, Ilja Demuth and Johanne Spieker conceived the study, discussed and interpreted data. Johanne Spieker analysed the data and wrote the first manuscript draft. Ilja Demuth, Johanne Spieker and Valentin Max Vetter have prepared the illustrations. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Ilja Demuth, Johanna Drewelies and Vera Regitz-Zagrosek provided data. Nikolaus Buchmann and Ilja Demuth supervised the study. All authors participated in drafting the paper or revising it critically, and provided final approval. Ilja Demuth is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analyses.

## FUNDING INFORMATION

This article uses data from the Berlin Aging Study II (BASE-II) and the GendAge study which were supported by the German Federal Ministry of Education and Research under grant numbers #01UW0808; #16SV5536K, #16SV5537, #16SV5538, #16SV5837, #01GL1716A and #01GL1716B.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no competing interests.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT**

Due to concerns for participant privacy, data are available only upon request. External scientists may apply to the Steering Committees of BASE-II and GendAge for data access. Please refer to the BASE-II website (<https://www.base2.mpg.de/en/project-information/datadocumentation>) for additional information. Please contact Ludmila Müller, scientific coordinator, at [lmuller@mpib-berlin.mpg.de](mailto:lmuller@mpib-berlin.mpg.de).

**ETHICS APPROVAL**

The medical assessments at baseline and follow-up were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (approval numbers EA2/029/09 and EA2/144/16) and were registered in the German Clinical Trials Registry as DRKS00009277 and DRKS00016157.

**CONSENT TO PARTICIPATE**

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**ORCID**

Ilja Demuth  <https://orcid.org/0000-0002-4340-2523>

**REFERENCES**

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. <https://www.diabetesatlas.org>
- Rostoski O. Über die Zunahme der Zuckerkranken. *Munch Med Wochenschr*. 1958;100(9):342-346.
- Schliack V. Die Verbreitung des Diabetes mellitus: Häufigkeit und Vorkommen in Europa und Amerika. In: Pfeiffer E, ed. *Handbuch des Diabetes mellitus Pathophysiologie und Klinik München*. J.F. Lehmanns Verlag; 1968:333-364.
- Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997–1999 and 2008–2011. *Diabet Med*. 2016;33(10):1406-1414.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
- Buchmann N, Fink A, Tegeler C, Demuth I, Doblhammer G, Steinhagen-Thiessen E. Different treatment forms of type II diabetes and the risk of dementia in German health claims data. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):995-1003.
- Xu WL, Von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(6):1031-1039.
- Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(4):230-236.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
- Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
- Young BA, Lin E, Korff MV, et al. Diabetes Complications Severity Index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2008;14(1):10.
- Chen H-L, Hsiao F-Y. Risk of hospitalization and healthcare cost associated with Diabetes Complication Severity Index in Taiwan's National Health Insurance Research Database. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):612-616.
- Hazel-Fernandez L, Li Y, Nero D, et al. Relationship of diabetes complications severity to healthcare utilization and costs among Medicare advantage beneficiaries. *Am J Manag Care*. 2015;21(1):e62-e70.
- Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, et al. Antidiabetic treatment patterns and specialty care utilization among patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):54.
- Weng W, Liang Y, Kimball E, Hobbs T, Kong S. Trends in comorbidity burden and treatment patterns in type 2 diabetes: longitudinal data from a US cohort from 2006 to 2014. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:345-352.
- Hu WS, Lin CL. Use of the progression of adapted Diabetes Complications Severity Index to predict acute coronary syndrome, ischemic stroke, and mortality in Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort investigation. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1038-1043.
- Hu W-S, Hsieh M-H, Lin C-L. Comparisons of changes in the adapted diabetes complications severity index and CHA2DS2-VASc score for atrial fibrillation risk stratification in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2018;269:122-125.
- Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, et al. Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):703-712.
- Demuth I, Banszerus V, Drewelies J, et al. Cohort profile: follow-up of a Berlin Aging Study II (BASE-II) subsample as part of the GendAge study. *BMJ Open*. 2021;11(6):e045576.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
- Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(4):A118.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
- Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):178-183.
- Heidemann C, Scheidt-Nave C. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland - Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Berichterstattung. *J Health Monit*. 2017;2. <https://doi.org/10.17886/rki-gbe-2017-050>

25. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278-316.
26. Martin S, Schramm W, Schneider B, et al. Epidemiology of complications and Total treatment costs from diagnosis of type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(8):495-501.
27. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, et al. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med.* 2003;20(11):915-920.
28. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des diabetes mellitus: update 2020. *Der Diabetologe.* 2021;17(4):404-410.
29. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, et al. Sex differences in cardiovascular effectiveness of newer glucose-lowering drugs added to metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e012940.
30. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174:108737.
31. Rathmann W, Haastert 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(2):182-189.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Spieker J, Vetter VM, Drewelies J, et al. Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up. *Diabet Med.* 2023;40:e15104. doi:[10.1111/dme.15104](https://doi.org/10.1111/dme.15104)



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

Spieker J, Vetter VM, Drewelies J, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Regitz-Zagrosek V, Buchmann N, Demuth I. Diabetes type 2 in the Berlin Aging Study II: Cross-sectional and longitudinal data on prevalence, incidence and severity over on average seven years of follow-up. *Diabetic Medicine*. 2023:e15104. doi: 10.1111/dme.15104

Vetter VM, Spieker J, Sommerer Y, Buchmann N, Kalies CH, Regitz-Zagrosek V, Bertram L, Demuth I. DNA methylation age acceleration is associated with risk of diabetes complications. *Commun Med (Lond)*. 2023;3(1):21. doi: 10.1038/s43856-023-00250-8

## Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst meinem Doktorvater, Professor Ilja Demuth, der mir, beginnend mit der Themenfindung, zu jedem Zeitpunkt der Promotionsarbeit zur Seite stand. Er hat mich in allen Belangen unterstützt und dabei viel Geduld gezeigt. Zudem hat er mich immer wieder motiviert. Darüber hinaus danke ich meinem Ko-Betreuer Doktor Nikolaus Buchmann, der mir stets Inspirationen für meine Arbeit gegeben hat. Ein besonderer Dank geht zudem an Doktor Valentin Vetter, der mir bei der Erstellung von Abbildungen, sowie darüber hinaus mit einem offenen Ohr und produktiven Hilfestellungen immer wieder weitergeholfen hat. Ich danke Frau Miriam Sieg für die fachkundige Hilfe zur statistischen Auswertung. Im Rahmen der Datenerhebung der Berliner Altersstudie II danke ich für die freundliche und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Dank geht an alle, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.