

Aus der Medizinischen Klinik 1

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Marquardt

**Saisonale Schwankungen des Hämoglobin A1c in Deutschland
und Auswirkungen auf die Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2**

Inauguraldissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Sarah Katharina Rehm
aus Passau

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Kramer
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christof Burgdorf

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.2022
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.6.2022
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Abkürzungsverzeichnis

ALBCRE	Urinalbumin-Kreatinin-Ratio
BMI	Body-Mass-Index
HbA1c	Hämoglobin A1c
CGM	kontinuierliche Glukoseüberwachung
C.I.	Konfidenzintervall
DM	Diabetes mellitus
DM Typ 2	Diabetes mellitus Typ 2
DN	Diabetische Nephropathie
FPG	Nüchternplasmaglukose, Fasting plasma glucose
GbR	Gesellschaft bürgerlichen Rechts
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IFG	Abnorme Nüchternglukose
IGT	Abnorme Glukosetoleranz
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
NPG	Nüchternplasmaglukose, Fasting plasma glucose
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
1.1 <i>Diabetes mellitus Typ 2</i>	6
1.2 <i>Diagnosestellung</i>	6
1.2.1 <i>HbA1c-Messung.....</i>	7
1.2.2 <i>Nüchtern glukose-Messung.....</i>	7
1.2.3 <i>Oraler Glukosetoleranztest.....</i>	7
1.3 <i>Diabetische Nephropathie als Folgeerkrankung.....</i>	8
1.4 <i>Wichtigkeit einer frühen Diagnosestellung.....</i>	8
1.5 <i>Zielsetzung der Doktorarbeit</i>	9
2 Material und Methoden	10
2.1 <i>LADR-Labordaten.....</i>	10
2.1.1 <i>Laborparameterbestimmung von HbA1c</i>	10
2.1.2 <i>Laborparameterbestimmung von Mikroalbumin im Urin</i>	11
2.1.3 <i>Einteilung der HbA1c-Werte</i>	11
2.1.4 <i>Einteilung der Urin-Albumin-Werte</i>	12
2.2 <i>Daten des InGef</i>	13
2.3 <i>Statistik</i>	13
3 Ergebnisse	15
3.1 <i>HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Monaten getrennt.....</i>	15
3.2 <i>HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Jahreszeiten getrennt</i>	17
3.3 <i>HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Monaten und Grenzwerten getrennt.....</i>	19
3.3.1 <i>Männliche Patienten</i>	19
3.3.2 <i>Weibliche Patienten</i>	20
3.4 <i>HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Jahreszeiten und Grenzwerten getrennt ...</i>	21
3.4.1 <i>Männliche Patienten</i>	21
3.4.2 <i>Weibliche Patienten</i>	22
3.5 <i>Halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2</i>	24
3.5.1 <i>Stratifiziert nach Geschlecht.....</i>	26
3.5.2 <i>Stratifiziert nach Alter</i>	27
3.5.3 <i>Stratifiziert nach Region</i>	28
3.5.4 <i>Mit oder ohne Diagnose einer diabetischen Nephropathie</i>	29
3.6 <i>Anzahl der HbA1c-Bestimmungen, Nüchtern glukose-Bestimmungen und oGT-Tests für die Diagnosestellung</i>	30
3.7 <i>Häufigkeit der Urinalbumin-Kreatinin-Ratio-Messung im Vergleich mit HbA1c-Messung.....</i>	31

4	Diskussion	34
4.1	<i>Mögliche Rolle des Vitamin D</i>	34
4.2	<i>Praktikabilität der Messmethoden</i>	35
4.3	<i>Saisonale Schwankungen weltweit bekannt</i>	37
4.4	<i>Geschlechtsabhängige Unterschiede</i>	40
4.5	<i>Festlegung neuer Grenzwerte</i>	41
4.6	<i>Fehler bei der Diagnostik</i>	42
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	46
7	Anhang	52
	<i>Tabelle 13: p-Werte 2013-2019 Männer nach Monaten getrennt</i>	52
	<i>Tabelle 14: Statistik 2013-2019 Männer nach Monaten getrennt</i>	52
	<i>Tabelle 15: p-Werte 2013-2019 Frauen nach Monaten getrennt</i>	53
	<i>Tabelle 16: Statistik 2013-2019 Frauen nach Monaten getrennt</i>	53
	<i>Tabelle 17: p-Werte 2013-2019 Männer nach Jahreszeiten getrennt</i>	53
	<i>Tabelle 18: Statistik 2013-2019 Männer nach Jahreszeiten getrennt</i>	54
	<i>Tabelle 19: p-Werte 2013-2019 Frauen nach Jahreszeiten getrennt</i>	54
	<i>Tabelle 20: Statistik 2013-2019 Frauen nach Jahreszeiten getrennt</i>	54
	<i>Tabelle 21: Halbjährliche Inzidenz stratifiziert nach Alter „N“-Werte zu Tab. 17</i>	55
	<i>Studienprotokoll InGef</i>	56
8	Ethikantrag	62
9	Danksagungen	66
10	Lebenslauf	67

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine weltweit auftretende Form einer Stoffwechselstörung, die eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels zur Folge hat. Es wird zwischen dem Typ 1, bei dessen Form von den Inselzellen des Pankreas nicht in ausreichenden Mengen Insulin produziert wird, dem Typ 2, bei dem der Organismus auf das produzierte Insulin nicht ausreichend reagiert und dem Gestationsdiabetes unterschieden (1). Neben den hier genannten Typen gibt es noch den Typ 3, der andere Diabetes Typen mit bekannten Ursachen wie z.B. genetische Defekte der Beta-Zellfunktion beinhaltet (2). Diabetes mellitus kann zu zahlreichen Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel der diabetischen Nephropathie führen, weshalb eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von hoher Bedeutung ist (1).

1.1 Diabetes mellitus Typ 2

90 bis 95% der Diabetiker haben Diabetes mellitus Typ 2. Dies ist somit die häufigste Form. Ursächlich für den erhöhten Blutzuckerspiegel ist eine Insulinresistenz durch einen Insulinsekretordefekt, was zu einem relativen Insulinmangel führt (3). Die Kausalität für die Insulinresistenz ist eine reduzierte Insulinsensitivität vor allem der insulinsensitiven Gewebe Muskulatur und Fettgewebe. Eine herabgesetzte Sensitivität bedeutet, dass die Fähigkeit des Insulins, die Glukosekonzentration im Plasma zu senken vermindert ist. Die Senkung der Glukosekonzentration erfolgt durch die Herabsetzung der Glukoseproduktion in der Leber und durch die Stimulierung der Glukoseaufnahme durch insulinsensitives Gewebe (2). Eine autoimmune Zerstörung der Betazellen des Pankreas spielt bei diesem Diabetestyp keine Rolle (4). Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2 sind u.a. familiäre Vorbelastung mit Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel und Frauen mit Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte, wobei das Risiko für deren Kinder auch erhöht ist (5). Diabetes mellitus Typ 2 wird häufig erst spät diagnostiziert, da der Großteil der Patienten im Frühstadium und Prädiabetesstadium meist symptomfrei ist (4).

1.2 Diagnosestellung

Zu den Diagnosekriterien eines Diabetes mellitus zählen ein Gelegenheitsplasmaglukosewert von $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl), ein Nüchternplasma-Glukosewert von $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) bei einer Fastenzeit zwischen acht und zwölf

Stunden, ein orale Glukosetoleranz-Test-2h-Wert (oGTT-2-h-Wert) von $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) oder ein HbA1c-Wert ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %) (6). Alle hier genannten Laborparameter sind für die Diagnosestellung gleichwertig. Bei nicht klarer klinischer Diagnose ist die Bestimmung eines hier genannten zweiten Laborparameters für die Diagnosestellung notwendig (2).

1.2.1 HbA1c-Messung

Das Hämoglobin A1c ist seit den 1980er Jahren ein gängiger Laborparameter zur Kontrolle der Blutzuckereinstellung bei Diabetespatienten. Ein niedriger Blutzucker- und HbA1c-Wert kann deutlich das Risiko für Folgeerkrankungen durch die Diabeteserkrankung reduzieren. In den 1960er Jahren wurde das Hämoglobin A1c erstmalig entdeckt (7). HbA1c ist eine Fraktion des adulten glykierten Hämoglobins. Glykiertes Hämoglobin bedeutet, dass an das Hämoglobin durch Glykosylierung eine Zuckergruppe angehängt wurde (8). Da die Lebenszeit in der Regel 120 Tage beträgt, persistiert das Glykohämoglobin ebenso lange (9). Der gemessene HbA1c-Wert gibt somit Rückschluss auf den glykämischen Status eines Patienten der letzten zwei bis vier Monate (8).

1.2.2 Nüchternglukose-Messung

Bevor die HbA1c-Messung ein gängiger Parameter für die Diagnosestellung wurde, ist Jahrzehnte lang die Diagnose Diabetes u.a. aufgrund eines pathologischen Nüchternglukosewerts gestellt worden. 1997 wurden die Referenzwerte für den Nüchternplasma-Glukosewert (FPG) aufgrund von mehreren Studien über den Zusammenhang zwischen der FPG und dem Auftreten einer Retinopathie, überarbeitet (3). Diese Art der Retinopathie wird durch die pathologischen Blutzuckerwerte durch die Diabetes Erkrankung verursacht. Dabei entstehen Gefäßveränderungen an der Netzhaut der Augen, sogenannte mikrovaskuläre Veränderungen, die zur Erblindung führen können (10). Der Grenzwert für FPG wurde somit auf 126 mg/dl festgelegt, da bei größeren Werten das Risiko für eine Retinopathie erhöht ist (3).

1.2.3 Orale Glukosetoleranztest

Beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) wird der Plasmaglukosewert im venösen Blut vor und zwei Stunden nach dem Trinken einer Glukoselösung mit 75g Glukose

bestimmt. Eine gute Vorbereitung und korrekte Durchführung des Tests spielen hierbei eine wichtige Rolle, um ein sicheres Ergebnis zu erhalten. Das Royal Australian College of General Practitioners empfiehlt bei nicht eindeutiger Diagnosestellung eines Diabetes mellitus mithilfe der FPG oder des Gelegenheitsblutzuckerwerts, die Durchführung des oGTTs. Bei Patienten mit der Diagnose Prädiabetes sollte der oGTT nach einem Jahr wiederholt werden (11).

1.3 Diabetische Nephropathie als Folgeerkrankung

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind weltweit eine der Hauptursachen für ein Nierenversagen im Endstadium (12). Das Ausmaß des Nierenschadens im Rahmen einer diabetischen Nephropathie (DN) wird durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Albuminurie beziehungsweise die Menge des Albumins im Urin bestimmt. Diese beiden Parameter sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus mindestens einmal pro Jahr gemessen werden (13). Ein Diabetiker mit Proteinurie kann ein um den Faktor 100 erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einem Diabetiker ohne Proteinurie haben (14). Nicht bei allen Diabetikern zeigt sich bei einer Nierenfunktionsstörung eine ausgeprägte Albuminurie. Dennoch ist klinisch die Bestimmung des Mikroalbumins ein wichtiger Index, um die Ausprägung der Diabetischen Nephropathie beurteilen zu können. Histopathologisch zeigt sich die DN durch glomeruläre Läsionen, insbesondere durch diffuse und noduläre mesangiale Expansion und eine Verdickung der glomerulären Basalmembran. Die schlechteste Nierenprognose haben Patienten, die lange an Diabetes erkrankt sind und einen deutlich ausgeprägten Nierenschaden im Rahmen einer diabetischen Glomerulosklerose aufweisen (12). Entscheidend für das Auftreten einer Terminalen Niereninsuffizienz scheint, laut einer Studie in Melbourne, die Dauer der Diabeteserkrankung zu sein. Eine späte Diabetesmanifestation kann das Risiko somit senken (15).

1.4 Wichtigkeit einer frühen Diagnosestellung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Durch eine frühzeitige Aufklärung des Patienten über die Risikofaktoren, die diese Krankheit mit sich bringt, kann der Erkrankte frühzeitig in die Therapieentscheidung einbezogen werden, was sich positiv auf die Zufriedenheit und Lebensqualität auswirken kann. Ein früher nichtmedikamentöser und medikamentöser Therapiebeginn kann

die Manifestation von Folgeerkrankungen verhindern oder zumindest verzögern und damit die Mortalität und Morbidität senken (16).

1.5 Zielsetzung der Doktorarbeit

In der Diabetesschwerpunktpraxis von Prof. Dr. med. Morten Schütt in Lübeck fiel bei einzelnen Patienten eine saisonale Schwankung des HbA1-Werts auf, wobei die gemessenen Werte in den Sommermonaten niedriger als in den Wintermonaten waren. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersucht, ob das HbA1c und Mikroalbumin im Urin saisonalen Schwankungen unterliegen und welchen Einfluss dies auf die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 hat.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten aus den Jahren 2013 bis 2019, somit aus einem Zeitraum von sieben Jahren ausgewertet. Ein Teil der anonymisierten Daten stammt aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR und der andere Teil aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Die Ethikanzeige 19-005A wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 15. Dezember 2018 vorgelegt. Am 14. Januar 2019 wurde die Durchführung dieser Studie genehmigt. Die Studie wurde nicht finanziell gefördert.

2.1 LADR-Labordaten

Für diese Studie wurden anonymisierte Patientendaten der medizinischen Labore im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR aus den Jahren 2013 bis 2019 retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 287.572 Proben (Männer $n=148.851$ und Frauen $n=138.721$) ausgewertet. Das Alter der Patienten liegt zwischen 1 und 107 Jahren, wobei bei 422 Männern und 309 Frauen kein Alter angegeben war. Für die Auswertung wurden das HbA1c, das Geschlecht, der Monat und das Jahr der Laborwertbestimmung und das Albumin im Urin berücksichtigt. Die Monate Oktober bis März sind als Wintermonate und die Monate April bis September als Sommermonate definiert. Insofern zählen die Quartale Q4 und Q1 zum Winterhalbjahr und die Quartale Q2 und Q3 zum Sommerhalbjahr. Es fehlen beim Winterhalbjahr 2013 die Daten der Monate Oktober bis Dezember 2012 und beim Sommerhalbjahr 2019 die Daten von September 2019, da sie nicht Teil des Studienzeitraums sind. Anhand einer Abfrage der Laborergebnisse und anonymisierten Patientendaten wurden eine Excel-Tabellen generiert, mit der die Daten nach Geschlecht und Monat sortiert werden konnten. Aus der Excel Datei wurden die Duplikate entfernt, folglich wurde von jedem Patienten nur eine Blutprobe pro Betrachtungsmonat berücksichtigt.

2.1.1 Laborparameterbestimmung von HbA1c

Die HbA1c-Bestimmung der Patientenblutproben wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) durchgeführt. Dabei werden die verschiedenen Hämoglobinbestandteile, die jeweils eine andere Ionenladung besitzen, in sechs Fraktionen mit einer Kationenaustauschsäule getrennt.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR wird hierfür das Gerät G11 der Firma Tosoh verwendet. Dieses kann wichtige Hämoglobinvarianten, wie z.B. das HbS, das bei einer Sichelzellanämie vorliegt, erkennen und diese bei der Auswertung der Proben berücksichtigen (2, 17, 18). Geeignetes Probenmaterial sind Kapillarblut und EDTA-Blut. Der gemessene HbA1c-Wert wird in Prozent angegeben und nach dem IFF-Standard in mmol/mol umgerechnet. Die untere Nachweisgrenze des HbA1c-Werts beträgt 2,7% und die obere 20,1%. Die Messung dauert ca. 60 Sekunden (2, 17).

2.1.2 Laborparameterbestimmung von Mikroalbumin im Urin

Das Albumin, ein unglykosiliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 66000 Dalton, wird mithilfe von Spektrometrie aus dem Urin bestimmt. Für die Auswertung dieser Proben wurde das Gerät Roche Cobas 8000 verwendet. Das Prinzip der Spektrometrie ist eine Reaktion von Anti-Albumin-Antikörpern mit dem Antigen der Probe und einer damit verbundenen Antigen/Antikörper-Komplex-Bildung. Diese Komplexe werden turbidimetrisch gemessen. Als Probenmaterial kommt SU (24h-Sammelurin) und alternativ UN (Urin Nacht), UR (Urin), UT (Urin Tag) oder U (Urin) in Frage. Ungeeignet sind Urine mit Zusätzen, wie z.B. Säuren (19).

2.1.3 Einteilung der HbA1c-Werte

Die HbA1c-Werte der männlichen und weiblichen Patienten wurden bei der Auswertung nach den internationalen Referenzwerten in die drei Entscheidungsbereiche „kein Diabetes“, „Prädiabetes“ und „Diabetes“ eingeteilt.

Ein HbA1c-Wert kleiner als 39 mmol/mol bzw. kleiner als 5,7% bedeutet kein Diabetes. Werte von 39 bis <48 mmol/mol bzw. 5,7 bis <6,5% liegen im Diabetes gefährdeten Bereich, auch als Prädiabetes bekannt, mithin führen Werte ab 48 mmol/mol bzw. $\geq 6,5\%$ führen zur Diagnose Diabetes mellitus (6).

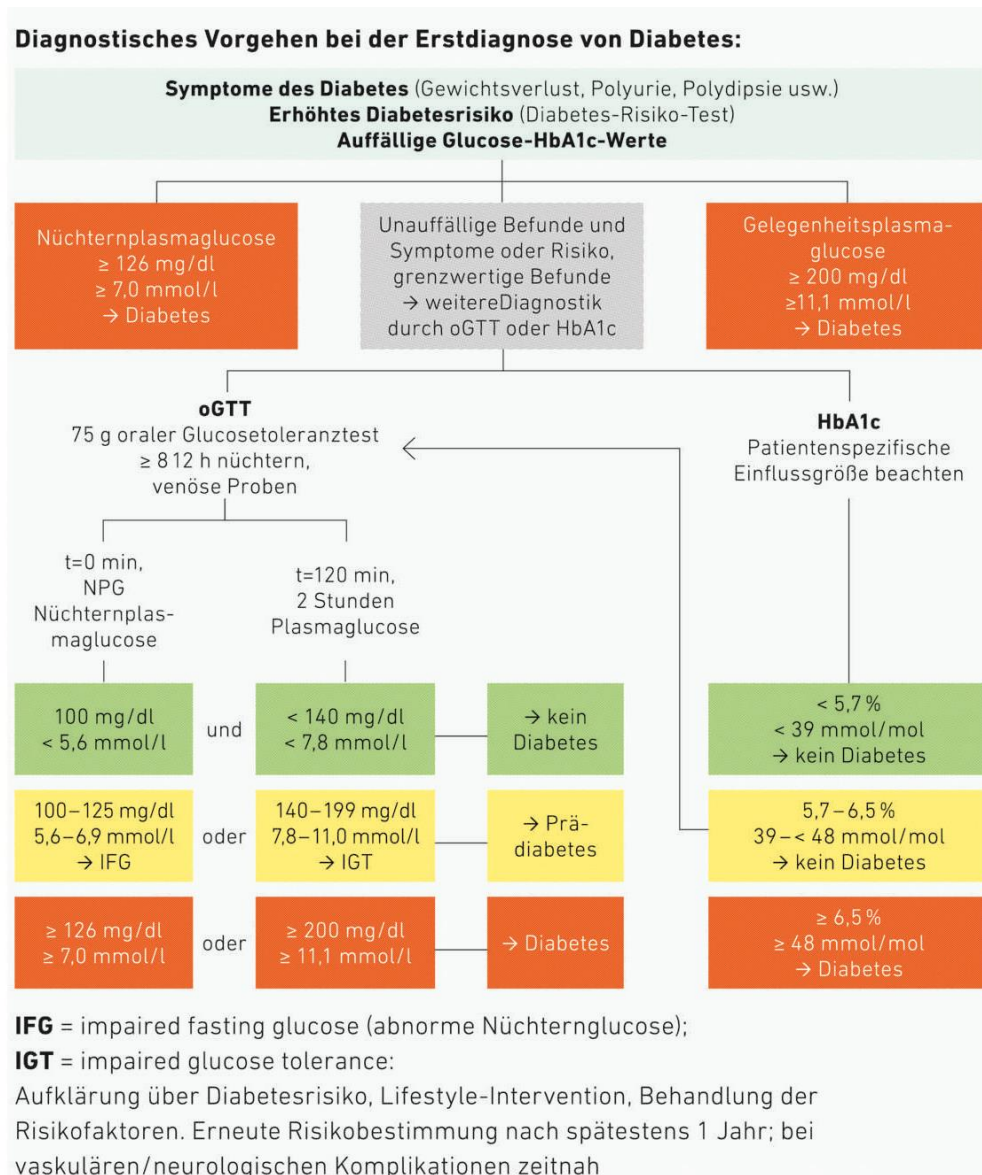


Abbildung 01: Darstellung des diagnostischen Vorgehens bei der Diagnosestellung mittels FPG, Gelegenheitsplasmaglukose, oGTT und HbA1c (20).

2.1.4 Einteilung der Urin-Albumin-Werte

Das im Urin gemessene Albumin wird im Verhältnis zum ausgeschiedenen Kreatinin betrachtet und somit die Albumin-Kreatinin-Ratio berechnet. Werte ab 30 mg pro Gramm Kreatinin und größer, werden als pathologisch und hinweisend auf eine diabetische Nephropathie gewertet (21). Die erhöhte Albumin-Kreatinin-Ratio wird unterteilt in einen moderaten Anstieg und starken Anstieg. Ein moderat erhöhter Wert liegt zwischen 30 und 300 mg/ g Kreatinin vor und wird als Mikroalbuminurie

bezeichnet. Makroalbuminurie, ein erhöhter Anstieg der Albumin-Kreatinin-Ratio, liegt bei Werten größer 300 mg / g Kreatinin vor (13).

2.2 Daten des InGef

Zusätzlich zu den anonymisierten Patientendaten der medizinischen Labore im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR wurden anonymisierte Krankenkassendaten der Forschungsdatenbank des InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH ausgewertet. Die Daten stammen aus einer anonymisierten Datenbank für Krankenversicherungsansprüche mit Längsschnittdaten von ca. 7,2 Mio. Versicherten, die bei einer der über 70 gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) in Deutschland versichert sind. Diese Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. Die Daten wurden querschnittlich betrachtet, das heißt kein Patient wurde longitudinal betrachtet. Es wurde die jährliche und halbjährliche Inzidenz (Q2/3 und Q4/1) von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 pro 100.000 Personen für den Zeitraum des letzten Quartals von 2013 bis einschließlich dem ersten Quartal des Jahres 2019 ermittelt. Zur Schätzung der Inzidenzen von Diabetes mellitus Typ 2 wurden für die Jahre 2014 bis 2018 jährliche und für die Jahre 2014-2019 halbjährliche Kohorten gebildet. Die erste halbjährliche Kohorte beinhaltet das letzte Vierteljahr des Jahres 2013 und das erste Vierteljahr des Jahres 2014 und die letzte halbjährliche Kohorte beinhaltet das letzte Vierteljahr des Jahres 2018 und das erste Vierteljahr des Jahres 2019. Zusätzlich wurde nach dem Auftreten einer diabetischen Nephropathie stratifiziert. Versicherte zählen als inzident im jeweiligen Jahr, wenn sie alle festgelegten Kriterien (siehe Anhang Tabelle 1 Studienprotokoll) für den jeweiligen Zeitraum erfüllen.

2.3 Statistik

Die erhobenen Daten aus den LADR Laboren wurden mithilfe des Programms SigmaPlot 14.0 ausgewertet, die Grafiken mit CorelDraw Graphics Suite und die Tabellen mit Excel erstellt. Da die Datensätze nicht normalverteilt sind, was vor jeder statistischen Auswertung vorab überprüft wurde, wurden die Signifikanzwerte (p-Werte) mit dem Mann-Whitney-Rank Sum Test berechnet.

Die Ergebnisse der statistischen Tests werden in Tabellenform dargestellt und verschiedenfarbig gekennzeichnet (schwarz: $p > 0,1$, rot: $p < 0,1$, grün: $p < 0,01$, blau: $p < 0,001$).

Die Grafiken sind Säulendiagramme und Boxplots. Bei der Darstellung als Boxplot stellt der jeweils untere Punkt die fünfte und der obere Punkt die 95. Perzentile dar. Der untere Whisker entspricht der zehnten, das untere Boxende der 25., das obere Boxende der 75. und der obere Whisker der 90. Perzentile. Der rote Querstrich in der Box ist der Mittelwert und der schwarze Strich der Medianwert.

Die Datenanalyse der Krankenkassendaten des InGef erfolgte nach Erstellung eines Studienprotokolls mithilfe von Microsoft R Open 3.5.0 (22).

3 Ergebnisse

3.1 HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Monaten getrennt

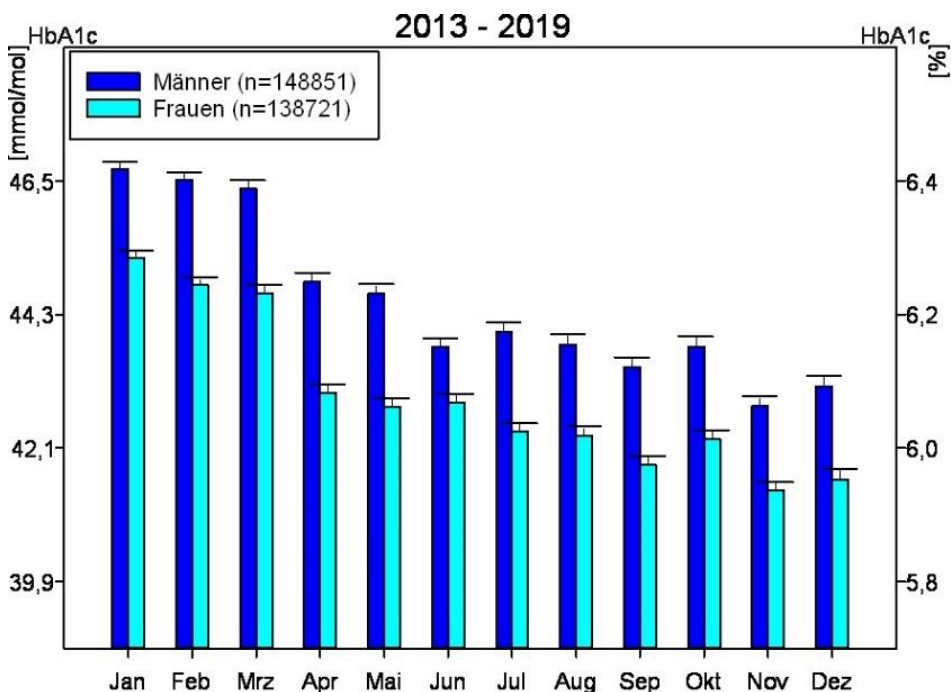


Abbildung 02: Es sind die HbA1c-Werte aller männlichen (blau) und weiblichen (türkis) Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 in Bezug auf den Monat der Messung dargestellt. Mit rot sind die Standardfehler gekennzeichnet.

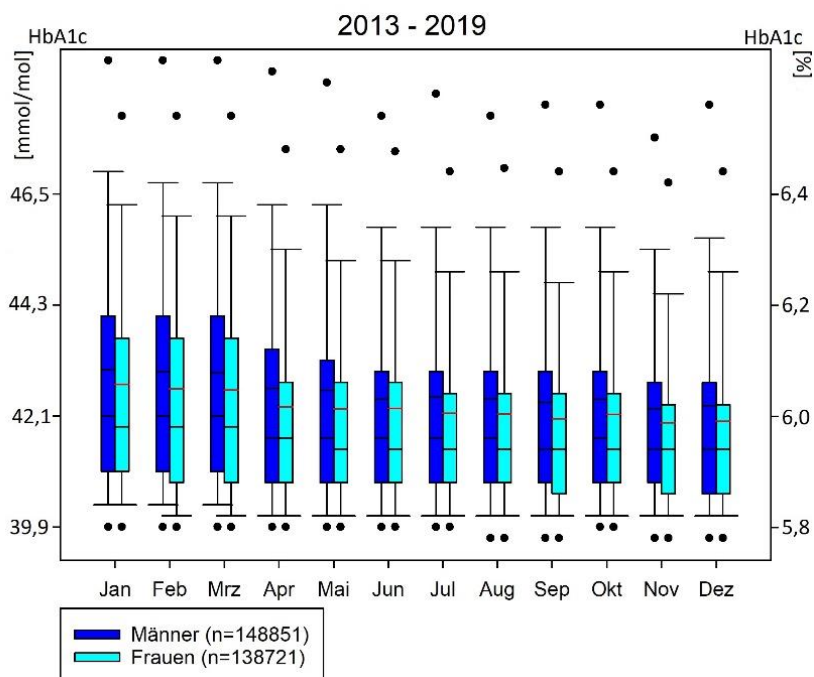


Abbildung 03: Es sind die gleichen Daten, wie in Abb. 02 als Boxplot dargestellt.

In den Jahren 2013 bis 2019 wurden in der gesuchten Population 287.572 HbA1c-Messungen durchgeführt, wobei davon 148.851 Blutproben von männlichen und 138.721 von weiblichen Patienten stammen. Diese Ergebnisse wurden nach den Monaten getrennt ausgewertet, was in den Abbildungen 02 und 03 und Tabellen 13 bis 16 (Anhang, S.52-53) dargestellt ist. Die gemessenen HbA1c-Werte unterscheiden sich im monatlichen Vergleich deutlich. Mithilfe der Tabellen 14 und 16 (Anhang, S.52-53) können u.a. die Mittelwerte, Anzahl der Messungen und Maximal- und Minimalwerte verglichen werden. Der höchste Mittelwert wurde bei den Männern und Frauen jeweils im Januar und der Niedrigste im November gemessen. Im Januar beträgt dieser bei den männlichen Patienten 6,42% bzw. 46,67 mmol/mol und bei den weiblichen Patienten 6,29% bzw. 45,25 mmol/mol und im November bei den Männern 6,06% und somit 42,73 mmol/mol und bei den Frauen 5,94%, entsprechend 41,42 mmol/mol. Der größte Maximalwert wurde bei den Männern im Monat Februar, bei den Frauen im Monat Juli gemessen und der kleinste Maximalwert bei den Männern im Juli und bei den Frauen im September. Folglich gibt es einen geschlechtsabhängigen Unterschied bei den Minimal- und Maximalwerten. Es fällt auf, dass die HbA1c-Werte der männlichen Patienten durchschnittlich, auch für jeden einzelnen Monat betrachtet, höher sind als bei den weiblichen Patienten. Die größte Differenz zwischen den Werten der beiden Geschlechter zeigt sich im Monat Mai und der kleinste Unterschied im Monat Juni. Tabelle 14 und 16 (Anhang, S.52-53) zeigen die p-Werte, wobei jeder Monat gegen jeden Monat auf Signifikanz geprüft wurde. Der Großteil der p-Werte ist $<0,001$, was für eine hohe Signifikanz spricht. In Abbildung 03, der Darstellung der Ergebnisse als Boxplot, haben der obere Whisker und die Punkte einen größeren Abstand vom Median als die Unteren, da die Werte oberhalb des Medians eher abweichen als die unteren Werte.

3.2 HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Jahreszeiten getrennt

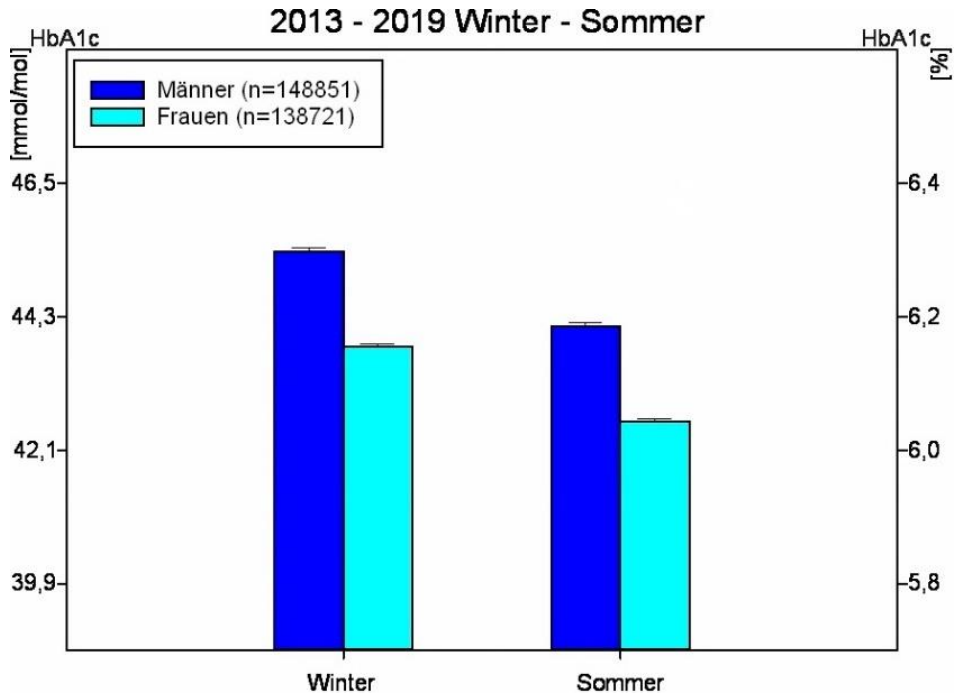


Abbildung 04: Es sind die HbA1c-Werte inklusive der Standardfehler aller männlichen (blau) und weiblichen (türkis) Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 in Bezug auf die Jahreszeiten Winter (Oktober bis März) und Sommer (April bis September), in der die Messung stattgefunden hat, dargestellt.

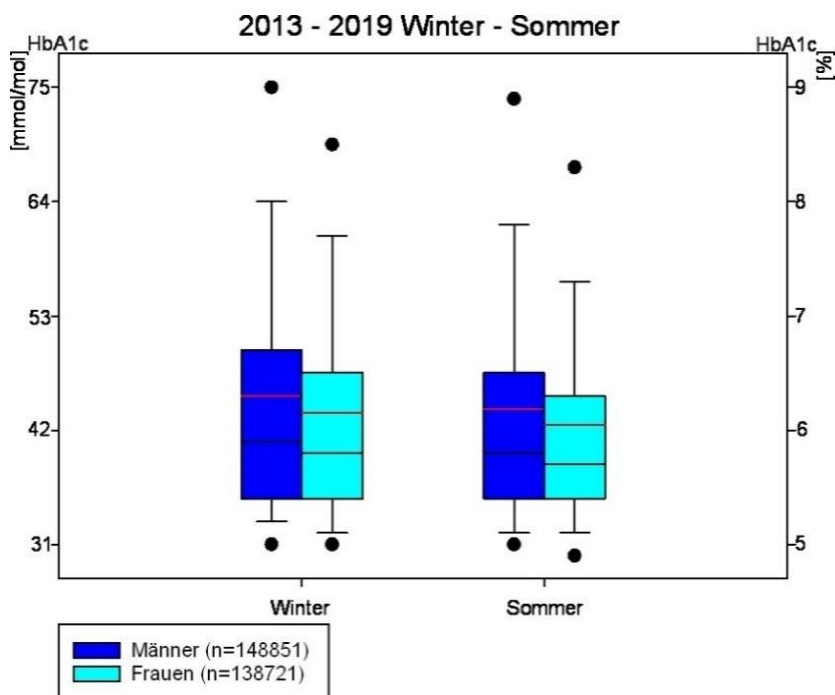


Abbildung 05 Es sind die gleichen Daten, wie in Abb. 04 als Boxplot dargestellt.

Aufgeteilt nach den beiden Jahreszeiten Winter und Sommer wurden in den Wintermonaten insgesamt 155.812 (Männer 81.573 und Frauen 74.239) und in den Sommermonaten 131.760 (Männer 67.278 und Frauen 64.482) HbA1c-Messungen durchgeführt. Auch im halbjährlichen Vergleich zeigen sich signifikante Unterschiede des HbA1c-Werts, was den Abbildungen 04 und 05 und den Tabellen 17 bis 20 (Anhang, S.53-54) zu entnehmen ist. Im Winterhalbjahr beträgt der HbA1c bei den männlichen Patienten durchschnittlich 6,30% bzw. 45,36 mmol/mol und bei den weiblichen Patienten 6,16% und somit 43,83 mmol/mol. Signifikant niedrigere Mittelwerte wurden im Sommerhalbjahr gemessen, nämlich 6,19% bzw. 4,15 mmol/mol bei den Männern und 6,04% bzw. 42,51 mmol/mol bei den Frauen. Tabelle 17 und 19 (Anhang, S.53-54) zeigen die p-Werte, wobei jeweils die Werte des Winterhalbjahrs gegen die Werte des Sommerhalbjahres auf Signifikanz geprüft wurden. Der p-Wert ist bei den Männern und Frauen $<0,001$, was für eine hohe Signifikanz spricht. In Abbildung 05 sind die einzelnen Perzentilen mithilfe der Punkte, Whisker und Boxenden, der Mittelwert und der Medianwert, wie in Abbildung 03, dargestellt. Auch hier haben die oberen Whisker und Punkte einen größeren Abstand vom Median als die Unteren.

3.3 HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Monaten und Grenzwerten getrennt

3.3.1 Männliche Patienten

Tabelle 01: Anzahl HbA1c-Messungen Männer 2013-2019 nach Entscheidungsbereichen

HbA1c [%] m	Januar	%*	Februar	%*	März	%*	April	%*	Mai	%*	Juni	%*	Juli	%*	August	%*	September	%*	Oktober	%*	November	%*	Dezember	%*
Kein Di- abetes	6.535	33,36	5.978	33,76	5.565	34,94	5.495	40,21	4.878	40,60	5.138	42,91	4.564	42,72	3.889	42,35	4.481	45,93	4.224	43,11	5.053	46,37	3.665	47,41
Prädia- betes	6.156	31,42	5.533	31,25	4.872	30,59	4.349	31,82	3.896	32,42	3.873	32,35	3.459	32,38	3.003	32,71	3.018	30,93	3.239	33,05	3.506	32,17	2.386	30,86
Diabe- tes	6.901	35,22	6.196	34,99	5.491	34,47	3.823	27,97	3.242	26,98	2.963	24,75	2.660	24,90	2.290	24,94	2.257	23,13	2.336	23,84	2.339	21,46	1.680	21,73
Gesamt	1.959	100	1.770	100	1.592	100	1.366	100	1.201	100	1.197	100	1.068	100	9.182	100	9.756	100	9.799	100	1.089	100	7.731	100

*% vom gesamten Monat

Anzahl der HbA1c-Messungen aller männlichen Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 unterteilt in die drei Entscheidungsbereiche (kein Diabetes, Prädiabetes und Diabetes) als Absolutwerte und in Prozent in Bezug auf den Monat, in dem die Messung stattgefunden hat.

In Tabelle 01 wurden die nach Monaten getrennten HbA1c-Werte der Jahre 2013 bis 2019 der männlichen Patienten in die drei verschiedenen Entscheidungsbereiche, die durch die drei verschiedenen Farben kenntlich gemacht werden, gegliedert. Der grüne Bereich bedeutet in der Labormedizin, dass kein Diabetes mellitus vorliegt, der gelbe Bereich, dass der HbA1c-Wert im Risikobereich liegt, was als Prädiabetes bezeichnet werden kann, und der rote Bereich hat als Folge die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus (20). Im Monat Januar ist der prozentuale Anteil an HbA1c-Werten im Diabetesbereich im Vergleich mit den anderen Monaten am größten und im Monat November am kleinsten.

3.3.2 Weibliche Patienten

Tabelle 02: Anzahl HbA1c-Messungen Frauen 2013-2019 nach Entscheidungsbereichen

HbA1c [%]	Januar	%*	Februar	%*	März	%*	April	%*	Mai	%*	Juni	%*	Juli	%*	August	%*	September	%*	Oktober	%*	November	%*	Dezember	%*
Kein Diabetes	6.271	35,52	5.882	37,12	5.616	37,94	5.637	43,39	5.176	43,95	5.176	45,22	4.482	44,10	4.078	45,65	4.495	47,35	4.184	45,36	5.002	49,95	3.320	49,59
Prädiabetes	5.817	32,95	5.182	32,70	4.734	31,98	4.432	34,11	4.052	34,40	3.911	34,17	3.688	36,29	3.102	34,73	3.254	34,28	3.233	35,05	3.314	33,09	2.144	32,02
Diabetes	5.567	31,53	4.783	30,18	4.452	30,08	2.923	22,50	2.550	21,65	2.358	20,60	1.993	19,61	1.753	19,62	1.744	18,37	1.808	19,60	1.699	16,96	1.231	18,39
Gesamt	17.655	100	15.847	100	14.802	100	12.992	100	11.778	100	11.445	100	10.163	100	8.933	100	9.493	100	9.225	100	10.015	100	6.695	100

*% vom gesamten Monat

Anzahl der HbA1c-Messungen aller weiblichen Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 unterteilt in die drei Entscheidungsbereiche (kein Diabetes, Prädiabetes und Diabetes) als Absolutwerte und in Prozent in Bezug auf den Monat, in dem die Messung stattgefunden hat.

Tabelle 02 zeigt die nach Monaten getrennten HbA1c-Werte der Jahre 2013 bis 2019 der weiblichen Patienten, aufgeteilt in die drei verschiedenen Entscheidungsbereiche, die durch die drei verschiedenen Farben, analog zur Tabelle 01 kenntlich gemacht werden. Im Monat Januar ist wie bei den Männern der Diabetes-Bereich in rot im Vergleich mit den anderen Monaten am größten und im Monat November am kleinsten.

3.4 HbA1c-Werte von 2013-2019 nach Jahreszeiten und Grenzwerten getrennt

3.4.1 Männliche Patienten

Tabelle 03: Anzahl HbA1c-Messungen Männer 2013-2019 nach Entscheidungsbereichen nach Jahreszeit

HbA1c [%]	Winter	%*	Sommer	%*
Kein Diabetes	31.020	38,03	28.445	42,28
Prädiabetes	25.610	31,40	21.598	32,10
Diabetes	24.943	30,58	17.235	25,62
Gesamt	81.573	100	67.278	100

*% von allen Messungen im Winter bzw. Sommer 2013-2019

Anzahl der HbA1c-Messungen aller männlichen Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 unterteilt in die drei Entscheidungsbereiche (grün, gelb und rot) als Absolutwerte und in Prozent in Bezug auf die Jahreszeit, in dem die Messung stattgefunden hat.

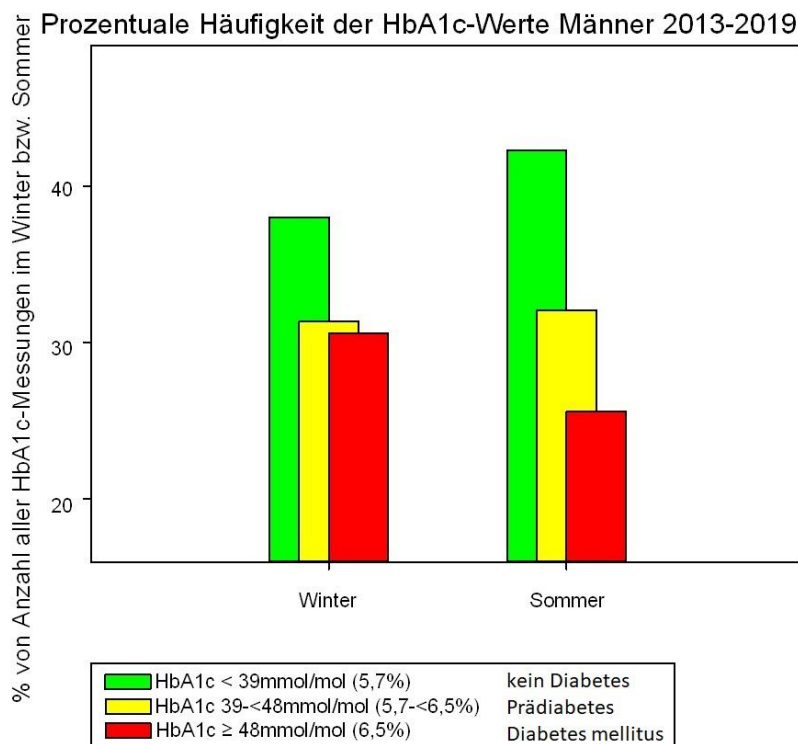


Abbildung 06: Es sind die Prozentwerte aus Tab. 13 in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Für die Tabelle 03 und Abbildung 06 wurden die HbA1c-Werte von 2013 bis 2019 der männlichen Patienten nach den Jahreszeiten Winter und Sommer getrennt und wieder in die drei verschiedenen Entscheidungsbereiche aufgeteilt. Die Mehrheit der gemessenen HbA1c-Werte liegt im Winter und Sommer im Bereich „kein Diabetes“. Diabetes macht im Winter und Sommer prozentuell, bezogen auf alle HbA1c Werte in der jeweiligen Jahreszeit, den kleinsten Anteil aus. Bei dem Vergleich der Wintermonatswerte mit den Sommermonatswerten fällt auf, dass der Anteil an Patienten mit Werten im Nicht-Diabetes-Bereich im Sommer deutlich größer ist als im Winter, der Prädiabetes-Anteil sich nur geringfügig unterscheidet und Diabetes mellitus im Winterhalbjahr prozentual häufiger vorkommt als im Sommerhalbjahr. Somit wird auch hier ein saisonaler Unterschied deutlich sichtbar.

3.4.2 Weibliche Patienten

Tabelle 04: Anzahl HbA1c-Messungen Frauen 2013-2019 nach Entscheidungsbereichen nach Jahreszeit

HbA1c [%]	Winter	%*	Sommer	%*
Frauen				
Kein Diabetes	30.275	40,78	28.722	44,54
Prädiabetes	24.424	32,90	22.439	34,80
Diabetes	19.540	26,32	13.321	20,66
Gesamt	74.239	100	64.482	100

*% von allen Messungen im Winter bzw. Sommer 2013-2019

Anzahl der HbA1c-Messungen aller weiblichen Probanden der untersuchten Jahre 2013-2019 unterteilt in die drei Entscheidungsbereiche (grün, gelb und rot) als Absolutwerte und in Prozent in Bezug auf die Jahreszeit, in dem die Messung stattgefunden hat.

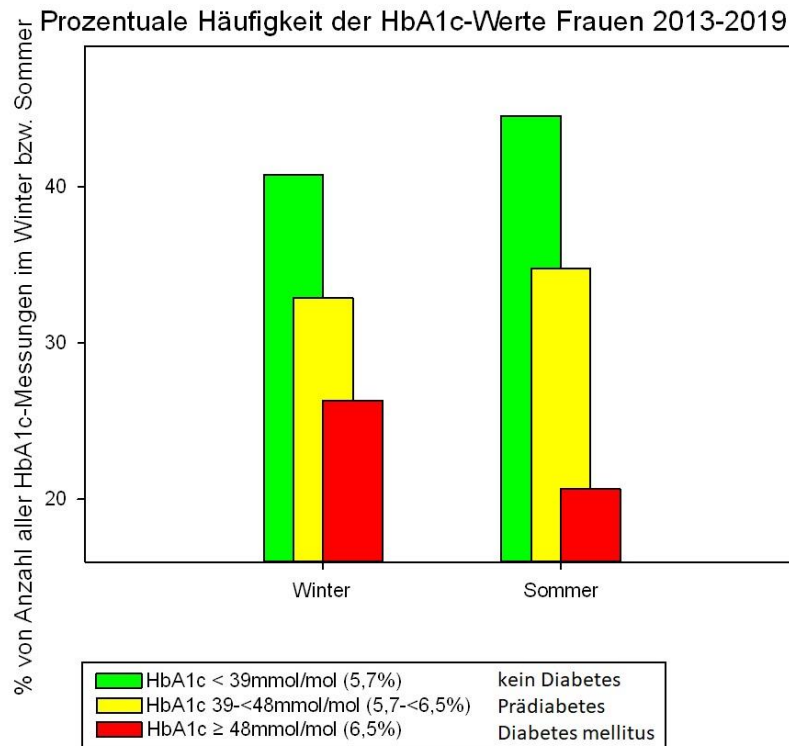


Abbildung 07: Es sind die Prozentwerte aus Tab.14 in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Ebenso wie für die männlichen Patienten, wurden für die Tabelle 04 und Abbildung 07 die HbA1c-Werte nach den Jahreszeiten Winter und Sommer getrennt und in die drei verschiedenen Entscheidungsbereiche aufgeteilt. Die Mehrheit der gemessenen HbA1c-Werte befindet sich, wie bei den männlichen Patienten, im Winter und Sommer in der Gruppe „kein Diabetes“. Diabetes macht im Winter und Sommer prozentuell, bezogen auf alle HbA1c Werte in der jeweiligen Jahreszeit, wie bei den Männern, den kleinsten Anteil aus. Der saisonale Vergleich zeigt, dass ebenfalls der Bereich mit HbA1c-Werten im nicht-Diabetes-Bereich im Sommer deutlich größer ist als im Winter, der Anteil mit HbA1c-Werten im kritischen Bereich und somit passend zu Prädiabetes, sich nur geringfügig unterscheidet und der Diabetes-Bereich im Winterhalbjahr größer ist als im Sommerhalbjahr. Der saisonale Unterschied ist im Geschlechtervergleich bei den Frauen noch ausgeprägter, da sich im Sommerhalbjahr nur 20,66% der gemessenen HbA1c-Werte im eindeutig pathologischen Bereich befinden, wohingegen im Winterhalbjahr 26,32% der Werte in diesem Bereich liegen.

3.5 Halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2

Die Daten des InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH von 2013 bis 2018 wurden ebenfalls getrennt nach Winter- (Q4/Q1) und Sommerhalbjahren (Q2/Q3) ausgewertet. Die Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 für den gesamten Zeitraum von 2013 bis 2018 ist 261.332; davon 138.934 männliche Vollversicherte und 122.398 weibliche Vollversicherte. Im Jahr 2014 gibt es eine höhere Anzahl an Inzidenzen als in den anderen Jahren. Dies basiert darauf, dass die Abrechnung der drei gefragten EBM-Nummern 32094 (HbA1, HbA1c), 32025 (Glukose) und 01777 (Oraler Glukosetoleranztest) Teil des Inzidenz Kriteriums sind. Für diese gibt es 2014 mehr Abrechnungen als im Vorjahr. Die Zahl der Diabetes Diagnosen steigt 2014 im Vergleich zum Vorjahr nicht und die Daten aus 2014 können deshalb bei der Auswertung nur eingeschränkt berücksichtigt werden. Die Daten wurden getrennt nach Geschlecht, Altersdekaden, der Wohnregion (Land/ Stadt/ unbekannt) und ob eine diabetische Nephropathie vorliegt, ausgewertet.

Tabelle 05: Halbjährliche Inzidenz DM Typ 2

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

grün: Winterinzidenz > Sommerinzidenz

rot: Winterinzidenz < Sommerinzidenz

Jahr	Halbjahr	Voll-versi- cherte Per- sonen*					
		N	N neue Fälle**	N nicht-präva- lent***	Fälle / 100,000*	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
2013	Q2/Q3	3.390.903	21.994	3.116.690	705,68	696,42	715,04
2013/2014	Q4/Q1	3.436.009	24.519	3.151.563	777,99	768,32	787,76
2014****	Q2/Q3	3.489.439	36.200	3.211.049	1.127,36	1.115,84	1.138,96
2014/2015	Q4/Q1	3.546.860	25.466	3.259.692	781,24	771,71	790,86
2015	Q2/Q3	3.600.683	20.692	3.288.313	629,26	620,74	637,86
2015/2016	Q4/Q1	3.599.675	22.124	3.281.587	674,19	665,36	683,10
2016	Q2/Q3	3.670.742	22.065	3.346.661	659,31	650,67	668,04
2016/2017	Q4/Q1	3.700.027	22.537	3.369.574	668,84	660,16	677,60
2017	Q2/Q3	3.785.408	21.078	3.447.076	611,47	603,27	619,76
2017/2018	Q4/Q1	3.845.260	22.893	3.500.732	653,95	645,53	662,45
2018	Q2/Q3	3.897.866	21.764	3.550.894	612,92	604,82	621,09

* vollversichert: versichert im gesamten Halbjahr sowie in den zwei Halbjahren zuvor und den zwei Halbjahren danach (oder bis Sterbedatum)

** neuer Fall/inzident: vollversichert im gesamten Halbjahr sowie in den zwei Halbjahren zuvor und den zwei Halbjahren danach (oder bis Sterbedatum), E11 Diagnose (sowie Abrechnung mindestens einer der EBM-Nummern 32094, 32025 oder 01777) im Halbjahr und keine Diagnose (sowie keine Abrechnung einer der drei EBM Nummern) in den zwei Halbjahren zuvor

*** nicht-prävalent: vollversichert im gesamten Halbjahr sowie in den zwei Halbjahren zuvor und den zwei Halbjahren danach (oder bis Sterbedatum), keine Diagnose E11 im Halbjahr und den zwei Halbjahren zuvor, keine Abrechnung der EBM Nummern 32094, 32025 oder 01777 im Halbjahr und den zwei Halbjahren zuvor ODER inzident im Halbjahr

**** die höhere Anzahl an Inzidenzen (neue Fälle) im Jahr 2014 basiert auf den Abrechnungen der EBM Nummern, da diese im Jahr 2014 im Vergleich zum Vorjahr häufiger abgerechnet wurden.

Es ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt. Die Sommerhalbjahre sind gelb und die Winterhalbjahre grau hinterlegt. In grün sind in der Spalte „Fälle / 100000“ Werte markiert, für die Winterwert > Sommerwert zutrifft. Rot sind die Werte, für die diese Aussage nicht zutrifft.

Im halbjährlichen Vergleich ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2, bei nicht Berücksichtigung der Quartale Q2/Q3 2014, in den Winterhalbjahren im betrachteten Zeitraum 2013 bis 2018 durchwegs höherer als in den Sommerhalbjahren, bei Betrachtung aller Vollversicherten in diesem Zeitraum. Das heißt in den Winterhalbjahren wird häufiger Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert.

3.5.1 Stratifiziert nach Geschlecht

Tabelle 06: Halbjährliche Inzidenz DM Typ 2 stratifiziert nach Geschlecht

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

grün: Winterinzidenz > Sommerinzidenz

rot: Winterinzidenz < Sommerinzidenz

Jahr	Halb-jahr	Männlich		Weiblich		Total	
		N	%*	N	%*	N	%
2013	Q2/Q3	11.507	0,76	10.487	0,66	21.994	0,71
2013/2014	Q4/Q1	12.924	0,84	11.595	0,72	24.519	0,78
2014	Q2/Q3	18.827	1,20	17.373	1,05	36.200	1,13
2014/2015	Q4/Q1	13.544	0,85	11.922	0,71	25.466	0,78
2015	Q2/Q3	10.907	0,68	9.785	0,58	20.692	0,63
2015/2016	Q4/Q1	12.051	0,75	10.073	0,60	22.124	0,67
2016	Q2/Q3	11.686	0,72	10.379	0,61	22.065	0,66
2016/2017	Q4/Q1	12.264	0,75	10.273	0,60	22.537	0,67
2017	Q2/Q3	11.222	0,67	9.856	0,56	21.078	0,61
2017/2018	Q4/Q1	12.525	0,73	10.368	0,58	22.893	0,65
2018	Q2/Q3	11.477	0,66	10.287	0,57	21.764	0,61
GESAMT		138.934		122.398		261.332	

* Prozent relativ zur Anzahl nicht-prävalenter Personen des gleichen Geschlechts im jeweiligen Halbjahr

Es ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 stratifiziert nach dem Geschlecht dargestellt. Die Sommerhalbjahre sind gelb und die Winterhalbjahre grau hinterlegt. In grün sind in der Spalte „%“ Werte markiert, für die Winterwert > Sommerwert zutrifft. Rot sind die Werte, für die diese Aussage nicht zutrifft.

Hier wurde bei der Auswertung der Daten nach dem Geschlecht weiblich oder männlich unterschieden. Bei nicht Berücksichtigung der Quartale Q2/Q3 2014, ist die DM Typ 2 Inzidenz prozentual in den Winterhalbjahren im betrachteten Zeitraum 2013 bis 2018 bis auf eine Ausnahme höher als in den Sommerhalbjahren. Im Halbjahr 2016 Q2/3 weicht die Inzidenz bei den Frauen leicht von der beobachteten Regelmäßigkeit ab und ist trotz Sommerhalbjahr leicht höher als in den Winterhalbjahren zuvor und danach. Bei den männlichen Versicherten ist dies nicht zu beobachten.

3.5.2 Stratifiziert nach Alter

Tabelle 07: Halbjährliche Inzidenz DM Typ 2 stratifiziert nach Alter

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

grün: Winterinzidenz > Sommerinzidenz

rot: Winterinzidenz < Sommerinzidenz

Jahr	Halb-jahr	Alter*									
		0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
		%**	%**	%**	%**	%**	%**	%**	%**	%**	%**
2013	Q2/Q3	0,01	0,03	0,08	0,18	0,41	1,00	1,96	2,49	2,48	1,39
2013/2014	Q4/Q1	0,01	0,03	0,08	0,22	0,51	1,18	2,23	2,69	2,24	0,70
2014****	Q2/Q3	0	0,03	0,08	0,21	0,52	1,34	2,97	4,45	4,04	1,13
2014/2015	Q4/Q1	0,01	0,04	0,09	0,22	0,50	1,12	2,23	2,57	1,79	0,51
2015	Q2/Q3	0	0,03	0,08	0,19	0,41	0,86	1,59	1,94	1,65	0,56
2015/2016	Q4/Q1	0,01	0,03	0,09	0,22	0,49	0,99	1,78	1,99	1,43	0,42
2016	Q2/Q3	0	0,03	0,08	0,21	0,42	0,88	1,62	1,93	1,65	0,45
2016/2017	Q4/Q1	0,01	0,03	0,09	0,22	0,47	0,98	1,66	1,89	1,42	0,36
2017	Q2/Q3	0,01	0,03	0,09	0,18	0,39	0,82	1,43	1,70	1,45	0,46
2017/2018	Q4/Q1	0,01	0,03	0,09	0,20	0,45	0,92	1,60	1,84	1,34	0,39
2018	Q2/Q3	0,01	0,03	0,08	0,20	0,41	0,78	1,37	1,69	1,41	0,45

* Alter am ersten Tag des Halbjahres

** Prozent relativ zur Anzahl nicht-prävalenter Personen in der gleichen Altersgruppe im jeweiligen Jahr

**** die höhere Anzahl an Inzidenzen (neue Fälle) im Jahr 2014 basiert auf den Abrechnungen der EBM Nummern, da diese im Jahr 2014 im Vergleich zum Vorjahr häufiger abgerechnet wurden.

Es ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 stratifiziert nach dem Geschlecht dargestellt. Die Sommerhalbjahre sind gelb und die Winterhalbjahre grau hinterlegt. In grün sind in der Spalte „%“ Werte markiert, für die Winterwert > Sommerwert zutrifft. Rot sind die Werte, für die diese Aussage nicht zutrifft.

In der oben dargestellten Tabelle wurden die halbjährlichen DM Typ 2 Inzidenzen in Altersdekaden von 0 bis 100 Jahre untergliedert und in Prozent angegeben. Die Absolutwerte befinden sich in der Tabelle 21 (Anhang, S.55). Im halbjährlichen Vergleich ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bei den Versicherten im Alter von 0 bis 40 Jahre in den Winterhalbjahren im Zeitraum 2013 bis 2018 ohne Ausnahme höher als in den Sommerhalbjahren zuvor und danach. Bei Betrachtung der Altersgruppen 41 Jahre bis 70 Jahre gibt es eine Abweichung dieser Beobachtung in den Halbjahren 2013/14 Q4/1 und 2014 Q2/3 und in der Altersdekade 71 bis 80 Jahre nur im Halbjahr 2014 Q2/3. Ab dem Patientenalter von 81 Jahren gibt es bei der Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz keine saisonale

Abhängigkeit mehr. Folglich wird in den Winterhalbjahren die Diagnose DM Typ 2 prozentual nicht mehr häufiger als in den Sommerhalbjahren gestellt.

3.5.3 Stratifiziert nach Region

Tabelle 08: Halbjährliche Inzidenz DM Typ 2 stratifiziert nach Region

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

grün: Winterinzidenz > Sommerinzidenz

rot: Winterinzidenz < Sommerinzidenz

Jahr	Halb-jahr	Region					
		städtisch		ländlich		unbekannt	
		N	%*	N	%*	N	%*
2013	Q2/Q3	16.930	0,74	5.052	0,61	12	0,11
2013/2014	Q4/Q1	19.086	0,83	5.428	0,66	5	0,02
2014	Q2/Q3	31.205	1,34	4.987	0,60	8	0,02
2014/2015	Q4/Q1	20.378	0,87	5.080	0,60	8	0,01
2015	Q2/Q3	15.689	0,67	4.997	0,59	6	0,01
2015/2016	Q4/Q1	16.696	0,72	5.420	0,64	8	0,01
2016	Q2/Q3	16.775	0,71	5.288	0,62	<5	-
2016/2017	Q4/Q1	17.172	0,73	5.359	0,63	6	0,00
2017	Q2/Q3	15.849	0,66	5.229	0,60	<5	-
2017/2018	Q4/Q1	17.222	0,71	5.665	0,64	6	0,00
2018	Q2/Q3	16.229	0,66	5.535	0,62	<5	-
2018/2019	Q4/Q1	<5	-	<5	-	<5	-

* Prozent relativ zur Anzahl nicht-prävalenter Personen in derselben Region im jeweiligen Halbjahr

Es ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 stratifiziert nach Region dargestellt. Die Sommerhalbjahre sind gelb und die Winterhalbjahre grau hinterlegt. In grün sind in der Spalte „%“ bei städtisch und ländlich Werte markiert, für die der Winterwert > Sommerwert zutrifft. Rot sind die Werte, für die diese Aussage nicht zutrifft.

Die Tabelle 08 zeigt die halbjährliche Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz differenziert nach der Region, in der der versicherte Patient lebt. Hierbei wird zwischen städtischer, ländlicher und unbekannter Region unterschieden. Prozentual betrachtet ist die halbjährliche DM Typ 2 Inzidenz im städtischen und ländlichen Bereich in den Winterhalbjahren höher als in den Sommerhalbjahren. 2014 Q2/3 trifft dies in der städtischen Region nicht zu. Die Inzidenzen in der nicht bekannten Region werden hier aufgrund der niedrigen Zahl und somit niedrigen Signifikanz nicht berücksichtigt und bringen kein aussagekräftiges Ergebnis. Zusammenfassend lässt sich sagen,

dass die halbjährliche DM Typ 2 Inzidenz auch stratifiziert nach der Region, in der der Patient lebt, schwankt und in den Winterhalbjahren häufiger DM Typ 2 diagnostiziert wird.

3.5.4 Mit oder ohne Diagnose einer diabetischen Nephropathie

Tabelle 09: Halbjährliche Inzidenz DM Typ 2 mit oder ohne Diagnose DN

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

grün: Winterinzidenz > Sommerinzidenz

rot: Winterinzidenz < Sommerinzidenz

Jahr	Halb-jahr	Diagnose E11.20 oder E11.21					
		ja		nein			
		N*	%***	N**	%***		
2013	Q2/Q3	746	3,39	21.248	96,61		
2013/2014	Q4/Q1	859	3,50	23.660	96,50		
2014	Q2/Q3	1.730	4,78	34.470	95,22		
2014/2015	Q4/Q1	1.066	4,19	24.400	95,81		
2015	Q2/Q3	875	4,23	19.817	95,77		
2015/2016	Q4/Q1	980	4,43	21.144	95,57		
2016	Q2/Q3	1.039	4,71	21.026	95,29		
2016/2017	Q4/Q1	1.027	4,56	21.510	95,44		
2017	Q2/Q3	1.060	5,03	20.018	94,97		
2017/2018	Q4/Q1	1.138	4,97	21.755	95,03		
2018	Q2/Q3	1.018	4,68	20.746	95,32		
Gesamt	Q2/Q3	6.468	4,50	137.325	95,50	143.793	Sommer
Gesamt	Q4/Q1	5.070	4,31	112.469	95,69	117.539	Winter

* Anzahl aller Personen mit E11 Inzidenz im jeweiligen Halbjahr, die im gleichen Halbjahr oder im Halbjahr darauf eine diabetische Nephropathie ausweisen (E11.20 oder E11.21)

** Anzahl aller Personen mit E11 Inzidenz im jeweiligen Halbjahr, die im gleichen Halbjahr oder im Halbjahr darauf keine diabetische Nephropathie ausweisen (E11.20 oder E11.21)

*** Prozent relativ zur Anzahl aller Personen mit E11 Inzidenz im jeweiligen Halbjahr

Es ist die halbjährliche Inzidenz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 stratifiziert nach mit, oder ohne Diagnose einer diabetischen Nephropathie dargestellt. Die Sommerhalbjahre sind gelb und die Winterhalbjahre grau hinterlegt. In grün sind in der Spalte „%“ Werte markiert, für die der Winterwert > Sommerwert zutrifft. Rot sind die Werte, für die diese Aussage nicht zutrifft.

Ebenso wie für die oben beschriebenen Tabellen, wurden die Daten für diese Tabelle nach den Sommer- und Winterhalbjahren getrennt ausgewertet. Zusätzlich wurde in diesem Fall nach der Komorbidität einer diabetischen Nephropathie stratifiziert. Zur Kategorie Diagnose DM Typ 2 mit diabetischer Nephropathie zählen alle Patienten dieser Studie, die im untersuchten Halbjahr oder dem darauffolgenden Halbjahr zusätzlich zu ihrer Diagnose DM Typ 2 eine diabetische Nephropathie

diagnostiziert bekommen haben. Der ICD-10-Code E 11.20 steht für Diabetes mellitus, Typ 2: Mit Nierenkomplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet und der Code E11.21 für Diabetes mellitus, Typ 2: Mit Nierenkomplikationen: Als entgleist bezeichnet. Es fällt auf, dass die halbjährliche DM Typ 2 Inzidenz mit Nierenkomplikation keinen saisonalen Schwankungen unterliegt. Das heißt der Urinalbumin-Kreatinin-Quotient zeigt im Gegensatz zum HbA1c-Wert keine saisonale Abhängigkeit.

3.6 Anzahl der HbA1c-Bestimmungen, Nüchtern glukose-Bestimmungen und oGT-Tests für die Diagnosestellung

Tabelle 10: Anzahl der HbA1c-Bestimmungen, Nüchtern glukose-Bestimmungen und oGTTs für die Diagnosestellung im Zeitraum von 2013 bis 2018

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Anzahl Personen in Database	4.184.482	4.198.325	4.269.006	4.347.960	4.332.978	4.197.270
Anzahl Personen vollversichert*	3.847.706	3.868.051	3.933.833	3.883.785	3.946.826	3.988.621
davon Patienten mit ICD-10-E11 (Diabetes mellitus, Typ 2)	345.490	355.416	363.860	367.082	370.925	374.124
wovon Anzahl mit EBM-Nummer 32094 (HbA1, HbA1c)	255.291	293.183	302.428	303.154	309.279	311.087
wovon Anzahl mit EBM-Nummer 32025 (Glukose)	81.721	84.427	85.737	85.148	83.381	82.760
wovon Anzahl mit EBM-Nummer 01777 (oGTT)	62	245	293	346	332	315
wovon Anzahl einer der 3 EBM Nummern	264.078	298.505	307.184	308.060	313.376	315.044

* vollversichert: mehr als 360 Tage versichert im jeweiligen Jahr oder alle Tage bis zum Sterbedatum

Die Tabelle 10 zeigt die Anzahl der HbA1c-Bestimmungen, Nüchtern glukose-Bestimmungen und oGT-Tests im Zeitraum von 2013 bis 2018 aller Vollversicherten. Pathologische Werte bei diesen Tests führen zur Diagnose Diabetes mellitus. Die Daten stammen hier ebenfalls vom InGef. Auffallend ist zunächst die sehr niedrige Anzahl der oGTTs zur Diagnosestellung, wobei die Anzahl sich von 2013 bis 2018 mehr als verfünffacht hat, mithin von 62 auf 315. Insgesamt hat sich dabei die Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz von 2013 auf 2018 um ca. 8% erhöht, von 345.490 auf 374.124. Die Anzahl der Diagnosestellung mittels Nüchtern glukose-Bestimmung ist im Zeitraum von 2013 bis 2018 relativ konstant geblieben und in allen betrachteten Jahren niedriger als die Anzahl der HbA1c-Bestimmungen. Die HbA1c-Bestimmung trägt den größten Teil zur Diagnosestellung bei. Es können auch mehr als nur einer der drei Tests zur Diagnosestellung pro Patienten durchgeführt werden. Es zeigt sich also, dass die HbA1c-Bestimmung eine sehr wichtige Rolle bei der Diagnose einer Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung spielt.

3.7 Häufigkeit der Urinalbumin-Kreatinin-Ratio-Messung im Vergleich mit HbA1c-Messung

Tabelle 11: Anzahl HbA1c- und Urinalbumin-Kreatinin-Ratio-Messungen im Zeitraum 2013 bis 2019 bei Männern

2013-2019 Männer					
HbA1c [mmol/mol] und [%]	Anzahl HbA1c-Messungen	Albumin im Urin pro g Kreatinin (Referenzbereich <30mg/g Kreatinin)	Anzahl ALBCRE-Messungen (in blau % von HbA1c-Messungen)		
Kein Diabetes <39mmol/mol <5,7%	59.465	im Referenzbereich*	57	103 (0,17%)	
		>als Referenzbereich	46		
Prädiabetes 39- <48mmol/mol 5,7-6,5%	47.208	im Referenzbereich*	47	107 (0,23%)	
		>als Referenzbereich	60		
Diabetes mell. ≥48mmol/mol ≥6,5%	42.178	im Referenzbereich*	46	142 (0,34%)	
		>als Referenzbereich	96		
148.851			352 (0,24%)		
insgesamt von 352 ALBCRE-Messungen 150 (43%) im Referenzbereich und 202 (57%) größer als der Referenzbereich					

Auf der Tabelle 11 wird die Anzahl der HbA1c-Messungen mit der Anzahl der Urinalbumin-Kreatinin-Ratio-Messungen (ALBCRE) aller männlichen Patienten verglichen. Die Daten sind von den Jahren 2013 bis 2019 und stammen aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR. Farblich hinterlegt sind die drei verschiedenen Entscheidungsbereiche kein Diabetes, Prädiabetes und Diabetes mellitus mit den entsprechenden Farben grün, gelb, rot, wie auf den Abbildungen 06 und 07 und den dazu gehörenden Tabellen. Jeder Entscheidungsbereich wurde anschließend nochmal unterteilt nach dem Albumin-Kreatinin-Quotient, nach Wert im Referenzbereich oder pathologisch und somit größer als der Referenzbereich.

Insgesamt wurde bei 148.851 HbA1c-Messungen im Zeitraum von 2013 bis 2019 bei diesen Patienten nur 352-mal zusätzlich zum HbA1c die Urinalbumin-Kreatinin-Ratio bestimmt, und mit dieser Methode untersucht, ob neben einer Diabetes mellitus Erkrankung eine diabetische Nephropathie vorliegt. Das bedeutet, dass nur bei 0,24% der 148.851 Patienten eine ALBCRE-Messung im akkreditierten

medizinischen Labor durchgeführt wurde. Von den 352 ALBCRE-Messungen liegen 150, also 43% im Referenzbereich und 202, und somit 57%, oberhalb des Referenzbereichs.

Tabelle 12: Anzahl HbA1c- und Urinalbumin-Kreatin-Ratio-Messungen im Zeitraum 2013 bis 2019 bei Frauen

2013-2019 Frauen					
HbA1c [mmol/mol] und [%]	Anzahl HbA1c-Messungen		Albumin im Urin pro g Kreatinin (Referenzbereich <30mg/g Kreatinin)	Anzahl ALBCRE-Messungen (in blau % von HbA1c-Messungen)	
Kein Diabetes <39mmol/mol <5,7%	58.997	138.721	im Referenzbereich*	56	86 (0,15%)
			>als Referenzbereich	30	
Prädiabetes 39- <48mmol/mol 5,7-6,5%	46.863		im Referenzbereich*	42	80 (0,17%)
			>als Referenzbereich	38	
Diabetes mell. ≥48mmol/mol ≥6,5%	32.861		im Referenzbereich*	38	91 (0,28%)
			>als Referenzbereich	53	
257 (0,19%)					
insgesamt von 257 ALBCRE-Messungen 136 (53%) im Referenzbereich und 121 (47%) größer als der Referenzbereich					

Auf der Tabelle 12 wird identisch zur Tabelle 11 die Anzahl der HbA1c-Messungen mit der Anzahl der Urinalbumin-Kreatin-Ratio-Messungen (ALBCRE) verglichen. Hier werden alle Daten der weiblichen Patienten von den Jahren 2013 bis 2019 und aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR betrachtet. Die Entscheidungsbereiche aufgrund der gemessenen HbA1c-Werte wurden ebenfalls farblich hervorgehoben. Jeder Entscheidungsbereich wurde anschließend nochmal unterteilt nach dem Albumin-Kreatinin-Quotient. Dabei wurde unterschieden, ob der Wert im Referenzbereich liegt oder pathologisch ist und somit größer als der Referenzbereich ist. Insgesamt wurde bei 138.721 HbA1c-Messungen im Zeitraum von 2013 bis 2019 bei diesen Patienten nur 257-mal zusätzlich zum HbA1c die Urinalbumin-Kreatinin-Ratio bestimmt, die ein Hinweis auf eine diabetische Nephropathie sein kann. Entsprechend ist hierbei

festzustellen, dass nur bei 0,19% der 138.721 Frauen eine ALBCRE-Messung im akkreditierten medizinischen Labor durchgeführt wurde. Von den 257 ALBCRE-Messungen liegen 136, also 53% im Referenzbereich und 121, entsprechend 47%, oberhalb des Referenzbereichs. Im Vergleich mit den Männern ist der prozentuelle Anteil der pathologischen ALBCRE-Messungen bei den Frauen um 10% niedriger. Im Ergebnis zeigt sich ein geschlechtsabhängiger Unterschied.

4 Diskussion

4.1 Mögliche Rolle des Vitamin D

Insbesondere während der Wintermonate ist Vitamin-D-Mangel mit einem Serum-25(OH)D-Spiegel kleiner als 50 nmol/l in Deutschland häufig. Mangelnde körperliche Betätigung und ein hoher BMI haben potentiell eher einen schlechteren Vitamin-Status als Konsequenz (23).

Bei der Auswertung der Patientendaten aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR und der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) zeigte sich eine saisonale Schwankung des HbA1c-Werts und der Häufigkeit der Diagnosestellung der Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung. Im Winterhalbjahr, in dem der Körper durch endogene Synthese deutlich weniger Vitamin D produzieren kann als im Sommerhalbjahr (24), sind die HbA1c-Werte im beobachteten Zeitraum von 2013 bis 2019 in den Winterhalbjahren signifikant höher als in den Sommerhalbjahren. Die Diabetes mellitus Typ 2 von 2013 bis 2019 ist passend dazu in den Winterquartalen ebenfalls höher als in den Sommerquartalen.

Eine Fall-Kontroll-Studie an der Family Medicine Clinic des Universitätsklinikums in Kairo mit 82 Teilnehmern untersuchte den Einfluss des Vitamin-D-Spiegels von DM Typ 2 Patienten und gesunden Probanden auf den Blutglukosespiegel. Auffallend war ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel bei den Diabetikern im Vergleich mit den Gesunden. Es zeigte sich zudem eine umgekehrte Proportionalität des Vitamin-D-Spiegels mit dem HbA1c-Wert ($r = -0,482$). Folglich hatten in dieser Studie Diabetiker mit höheren HbA1c-Werten niedrigere Vitamin-D-Werte (25).

Eine deskriptive Studie mit 102 Diabetespatienten am Shahid Mostafa Khomeini Krankenhaus in Ilam, einer Stadt im Iran, zeigte statistisch eine inverse lineare Korrelation des Vitamin D mit dem BMI, dem HbA1c-Wert, der FPG und der Dauer der Diabeteserkrankung (26).

Eine placebokontrollierte randomisierte Pilotstudie in Indien kam zum Ergebnis, dass Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit einer koexistenten Vitamin D Hypovitaminose von einer oralen Vitamin-D-Substitution profitieren. Eine Therapie mit Vitamin D führte zu einem signifikant niedrigeren HbA1c-Mittelwert. Der HbA1c-Wert sank von 7,29% auf 7,02%. Die Supplementierung führte zusätzlich auch zu einer Reduktion der Nüchternglukose und des Blutdruckes und des Gesamtcholesterins.

Das Erreichen normwertiger Vitamin-D-Spiegel im Blut spielt somit keine unwesentliche Rolle bei der Diabetes mellitus Typ 2 Therapie (27). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es einen Zusammenhang zwischen den HbA1c-Werten und dem Vitamin-D-Spiegel gibt. Welche Rolle dieser Aspekt bei den im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Daten spielt, lässt sich schwer beurteilen, da hierfür keine Daten über den Vitamin-D-Status der untersuchten Patienten vorliegen.

Die halbjährliche Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz, die in der Tabelle 07 nach Altersdekaden getrennt dargestellt ist, zeigt bei den Dekaden 81-90 Jahre und 91-100 Jahre jeweils eine Abweichung im Vergleich mit den restlichen Altersdekaden. Die halbjährliche Inzidenz zeigt bei diesen Altersdekaden keine saisonale Abhängigkeit.

In der Altersgruppe 80 bis 85 Jahre liegt die Pflegequote 2017 in Deutschland bei 23,3% und steigt auf 70,7% ab dem 90. Lebensalter an. Entsprechend nimmt mit steigendem Alter die Pflegebedürftigkeit stetig zu und beeinflusst den Alltag der betroffenen Personen. Der Anteil an Pflegebedürftigen, die in einer stationären Einrichtung leben, nimmt ebenfalls mit steigendem Alter zu (28). Die Tagesstruktur von sehr Pflegebedürftigen variiert vermutlich jahreszeitenabhängig nur wenig und der Großteil des Tages wird in Innenräumen verbracht. Gerade Menschen in Pflegeheimen haben aufgrund ihrer schlechten Gesundheit und körperlichen Einschränkungen und damit verbundener niedriger Autonomie eine mangelnde Sonnenexposition (29). Diese wird sich Jahreszeiten abhängig nicht sehr unterscheiden, wodurch auch in den Sommermonaten die Vitamin-D-Spiegel nicht signifikant höher als in den Wintermonaten sein werden. Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, weshalb der HbA1c-Wert bei der Altersgruppe der über 80-Jährigen keine saisonale Abhängigkeit zeigt.

4.2 Praktikabilität der Messmethoden

Die Anzahl der HbA1c-Bestimmungen, Nüchtern glukose-Messungen und oGT-Tests zeigt auf Tabelle 10 einen deutlichen Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung zur Diagnosestellung. Die HbA1c-Bestimmung macht den größten Anteil und die Anzahl der oGTTs den niedrigsten Anteil zur Diagnosefindung aus.

Obgleich zahlreiche Leitlinien bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil für eine Diabeteserkrankung die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztest empfehlen,

erscheint diese Methode in der hausärztlichen Praxis nicht so praktikabel. Verschiedene Störfaktoren, wie abweichende Raumtemperatur von den Idealbedingungen, die Temperatur der Glukosetrinklösung oder auch ein zu kurzer Abstand zwischen der letzten Regelblutung und der Testführung bei den weiblichen Patienten kann das Ergebnis verfälschen (30). Zudem muss der Patient mindestens zehn Stunden auf Nahrungsaufnahme und Alkoholabusus verzichtet haben und darf keine übermäßig großen Kohlenhydratmengen in den vergangenen drei Tagen sich zugeführt haben. Ein Vorteil des oGTT ist die Möglichkeit der Feststellung einer erhöhten Nüchternglukose und einer verminderten Glukosetoleranz mit nur einem Test (2). Eine weitere Testmethode ist die Nüchternglukose-Bestimmung (FPG). Bei der Auswertung der Tabelle 10 liegt diese Testvariante von der Anwendungshäufigkeit zur Diagnosestellung zwischen dem oGTT und dem HbA1c-Wert. Die Bestimmung der FPG ist etwas weniger zeitaufwendig als die Durchführung des oGTT, bei dem allerdings immer zu Beginn des Tests auch die FPG mitbestimmt wird. Bei der Messung der FPG gibt es ebenso endogene und exogene Störfaktoren. Die FPG kann tagesabhängig starken Schwankungen unterliegen. Stress, auch durch die bevorstehende Blutabnahme, zu kurzes oder langes Fasten, Medikamenteneinnahme, Sport, zu lange Lagerung der Blutprobe oder nicht optimale Raumtemperatur können u.a. das Testergebnis verfälschen. Der HbA1c-Wert kann dahingegen unabhängig von der Essenaufnahme im Blut bestimmt werden und ist auch nach langer Lagerung bei Extremtemperaturen stabil, was somit gerade im Praxisalltag von Vorteil ist (31).

Tabelle 11 und 22 zeigen eine im Verhältnis zur Anzahl der HbA1c-Messungen sehr geringe Anzahl an Urinalbumin-Kreatinin-Ratio-Bestimmungen zur Diagnostizierung einer diabetischen Nephropathie und Verlaufskontrolle. Diabetes mellitus Typ 2 Patienten sollten aufgrund des erhöhten Risikos für eine Retinopathie, Neuropathie, Nierenfunktionsstörungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch eine erhöhte Albuminausscheidung einmal pro Jahr auf Albuminurie gescreent werden. Verschieden Studien von Hausärzten in den USA beobachteten ein Defizit an Mikroalbuminurie-Screenings im Diabetespatientenkollektiv. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung sind zusätzliche Kosten für die Praxis und der erhöhte Aufwand der Untersuchung für den Patienten, da dieser bestenfalls den Urin der vergangenen 24 Stunden für diese Diagnostik sammeln muss. Zudem besteht die

Problematik, dass die Probe meist in ein externes Labor verschickt werden muss und das Ergebnis somit erst mit einer zeitlichen Latenz einsehbar ist (32). Eine Methode der Sofortdiagnostik ist die semiquantitative Albuminbestimmung mittels Teststreifen (33). Diese sogenannten Micral-Teststreifen weisen eine Mikroalbuminurie laut einer prospektiven Studie mit 444 DM Typ 2 Patienten mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 80% nicht optimal nach. Durch eine zusätzliche Messung des spezifischen Gewichts können falsch positive und falsch negative Ergebnisse besser erkannt werden (32). Seit mehr als fünfzehn Jahren gibt es eine quantitative Sofortdiagnostik-Möglichkeit. Eine Studie aus Deutschland kam 2008 zum Ergebnis, dass die Messwerte mittels dieser neueren Testmethode mit HemoCue Albumin 201® bei einer Albuminkonzentration von kleiner 10mg/l gut mit den Ergebnissen der aufwendigeren Labormethode übereinstimmen. Bei Konzentrationen größer als 10mg/l gibt es laut Studie größere Abweichungen (33). Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls die Messgenauigkeit dieser auch Point-of-Care-System-Messmethode. Die Albuminkonzentration wird mit ausreichender Genauigkeit und Präzision gemessen und bietet eine praxisfreundliche Alternative mit Ergebniserhalt in der Praxis. Als Nachteil ist die fehlende Messung der Kreatininkonzentration zu sehen. Es zeigte sich allerdings in der Studie, dass dies beim Großteil der Patienten keinen entscheidenden Einfluss auf das Screeningergebnis hat (34). Zusammenfassend lässt sich somit gut erklären, weshalb bei der Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten die Anzahl der Albumin-Kreatinin-Ratio-Bestimmung so auffallend niedrig im Vergleich zur Anzahl der HbA1c-Messungen ist. Die etwas genauere und leitliniengetreue Messmethode bleibt allerdings die Untersuchung mittels Spektrometrie im akkreditierten medizinischen Labor.

4.3 Saisonale Schwankungen weltweit bekannt

Die Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientendaten kam zum Ergebnis, dass eine signifikante saisonale Schwankung des HbA1c-Werts in den untersuchten Jahren 2013 bis 2019 vorliegt. Der höchste Mittelwert wurde bei den Männern und Frauen jeweils im Januar und der Niedrigste im November gemessen. Im halbjährlichen Vergleich wurden in den Sommerhalbjahresmonaten (April bis September) signifikant niedrigere Mittelwerte als in den Winterhalbjahresmonaten (Oktober bis März) bestimmt.

Die Auswertung der Krankenkassendaten in Bezug auf die Diabetesdiagnose von 2013 bis 2018 erbrachte ebenfalls das Ergebnis einer saisonalen Abhängigkeit. Die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 wird im Winterhalbjahr deutlich häufiger gestellt als im Sommerhalbjahr.

In verschiedenen Ländern der Welt wurde der Einfluss der Jahreszeiten auf den HbA1c-Wert untersucht. Ein Großteil der Studien hat dabei hauptsächlich Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen dieser Studie wurden die HbA1c-Werte von gesunden und an Diabetes erkrankten Männern und Frauen untersucht.

Eine retrospektive Analyse im Zeitraum von 3,5 Jahren (von Dezember 1982 bis Juni 1986) in einer Kinder- und Jugendlichen-Diabetesambulanz, stellte den höchsten HbA1c-Mittelwert im Monat Februar und den Niedrigsten im Monat August fest. Mithin sind in den Wintermonaten höhere HbA1c-Werte als in den Sommermonaten zu beobachten. Mögliche Gründe für diese Schwankung wurden in dieser Studie diskutiert. Reduzierte körperliche Aktivität und vermehrte Nahrungsaufnahme in den Wintermonaten und eine damit verbundene Gewichtszunahme könnten einen negativen Einfluss auf den HbA1c-Wert haben (35).

Eine Studie aus Japan von 2004 untersuchte saisonale Veränderungen in der Körperzusammensetzung und in den HbA1c Werten bei männlichen insulinpflichtigen DM Typ 2 Patienten ohne eine Gewichtsveränderung. Hier waren die HbA1c-Werte in den Wintermonaten auch ohne eine Gewichtszunahme erhöht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten außer ihrer Diabetesmedikamente keine weitere Medikation und es waren keine Folgeerkrankungen durch ihren Diabetes bekannt. Die Insulindosierung wurde nicht verändert. Es zeigten sich in der Auswertung im Herbst und Winter, bei sinkender Außentemperatur, höhere HbA1c-Werte und eine Zunahme des Körperfetts bei gleichbleibendem Körpergewicht. Bei nicht an Diabetes Erkrankten wurde eine jahreszeitenabhängige Zunahme des Körperfetts nicht belegt. In dieser Studie wird eine mögliche Erhöhung der Insulinresistenz in den Wintermonaten und eine Cortisol- und Gewebeempfindlichkeit gegenüber Glukokortikoiden als plausible Ursache für die Körperfettzunahme dieser Patientengruppe gesehen. Dies wurde allerdings mittels geeigneter Studien noch nicht sicher belegt (36).

Eine weitere Studie mit weiblichen, koreanischen, DM Typ Patienten untersuchte ebenfalls den Zusammenhang der Jahreszeiten mit dem HbA1c-Wert. Der HbA1c-Wert variierte innerhalb eines Jahres um ca. 0,5%. Bei den hier untersuchten Patienten fiel allerdings eine im Winter reduzierte körperliche Aktivität bei vermehrter Nahrungsaufnahme auf, was ein Auslöser für die Schwankungen zu sein scheint (37). Mittels einer anderen Studie aus Japan mit weiblichen und männlichen DM Typ 2 Patienten in Fukushima wurde ebenfalls ein Zusammenhang von reduzierter Aktivität und vermehrter Kalorienaufnahme in den Wintermonaten und erhöhten HbA1c-Werten festgestellt (38).

Eine koreanische Studie mit 4.191 DM Typ 2 Patienten, im Zeitraum von 2007 bis 2011, stellte im Februar und März die höchsten und im September und Oktober die niedrigsten gemessenen HbA1c-Werte fest. Ein statistisch signifikanter saisonaler Unterschied konnte vor allem bei Patienten mit oraler, nicht insulinpflichtiger, Therapie beobachtet werden. Eine signifikante Korrelation zwischen der Umgebungstemperatur und dem HbA1c-Wert konnte jedoch nicht belegt werden (39). Eine 2009 veröffentlichte Studie hatte als Ziel herauszufinden, ob es bezüglich der saisonalen Schwankungen Unterschiede zwischen beiden Hemisphären der Erde zu beobachten gibt. Auf der nördlichen und südlichen Halbkugel sind die HbA1c-Werte in den kälteren Monaten deutlich höher als in den Wärmeren. Dagegen konnte in der temperaturkonstanten Region Singapur nur eine geringe HbA1c-Schwankung gemessen werden (40).

285.705 an Diabetes erkrankte Veteranen in Amerika wurden für eine Studie im Zeitraum von Herbst 1998 bis Herbst 2000 bezüglich ihres HbA1c-Werts untersucht. Hier betrug die Differenz zwischen den Winter- und Sommermonats-HbA1c-Werten 0,22. Wie auch schon in anderen Studien beobachtet, sind die im Sommer gemessenen Werte signifikant niedriger. Die Blutdruckwerte, das Cortisol, das Adrenalin, Gerinnungsfaktoren und die Herzfrequenz variieren unter anderem auch jahreszeitenabhängig (41).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser verschiedenen Studien, ist festzustellen, dass in verschiedenen Ländern der Welt eine saisonale Schwankung des HbA1c-Werts bemerkt worden ist. Somit besteht eine signifikante Korrelation mit den Jahreszeiten. Inwieweit die Außentemperatur einen Einfluss hat oder ob diese saisonale Schwankung hauptsächlich durch endogene Faktoren, wie Unterschiede

in der Nahrungsaufnahme und körperlichen Aktivität verursacht werden, lässt sich nicht eindeutig sagen. Auf jeden Fall sollte die saisonale Schwankung bei der Betreuung und Therapie der Diabetes mellitus Patienten nicht unberücksichtigt bleiben und spielt keine unwesentliche Rolle.

4.4 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Die untersuchten Patientendaten wurden zum Teil geschlechtsgetrennt ausgewertet. Die Auswertung der HbA1c-Werte aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR zeigte Unterschiede beim größten und niedrigsten Maximalwert, wobei der größte Maximalwert bei den Männern im Monat Februar und bei den Frauen im Monat Juli gemessen wurde und der kleinste Maximalwert bei den Männern im Juli und bei den Frauen im September. Die HbA1c-Werte der männlichen Patienten sind durchschnittlich höher als bei den weiblichen Patienten. Die größte geschlechtsabhängige Wertdifferenz zeigt sich im Monat Mai und der kleinste Unterschied im Monat Juni.

Eine Studie in Saudi-Arabien mit 168.614 Probanden untersuchte den Einfluss des Alters und Geschlechts auf den HbA1c-Wert. Dabei wurde unterschieden, ob sich die weiblichen Studienteilnehmer vor oder nach der Menopause befinden, um diesen möglichen hormonellen Einfluss auch zu berücksichtigen. Bei beiden Geschlechtern konnte ein altersabhängiger Anstieg des HbA1c-Werts festgestellt werden. Dieser Anstieg ist bei den Frauen signifikanter als bei den Männern, wobei allerdings die durchschnittlichen Werte der weiblichen Probanden in jeder Altersklasse niedriger als bei den Männlichen waren. Vor allem bei den Frauen über 50 Jahren konnte ein deutlich signifikanter Anstieg beobachtet werden. Insoweit kann davon ausgegangen werden, dass hierbei der Beginn der Wechseljahre einen Einfluss haben könnte. Möglicherweise führt auch der vermehrte Blutverlust der Menstruationsblutung vor den Wechseljahren und die damit verbundene verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten zu den prämenopausal niedrigeren HbA1c-Werten (42).

Wie bei zahlreichen Laborparametern gibt es somit eine geschlechtsabhängige Komponente. Es stellt sich die Frage, ob die Notwendigkeit besteht, eigene geschlechtsabhängige Referenzwerte für den HbA1c-Wert einzuführen.

4.5 Festlegung neuer Grenzwerte

Unter Punkt 3.3 und 3.4 wurden die HbA1c-Werte nach den drei verschiedenen Entscheidungsbereichen getrennt ausgewertet. Kein Diabetes liegt bei HbA1c-Werten kleiner als 39 mmol/mol bzw. kleiner als 5,7% vor. Werte von 39 bis <48 mmol/mol bzw. 5,7-<6,5% entsprechen dem Prädiabetesbereich und Werte ab 48 mmol/mol bzw. 6,5% bedeuten die Diagnose Diabetes mellitus (6).

Der Anteil an Patienten mit Werten im Nicht-Diabetes-Bereich ist bei beiden Geschlechtern im Sommer deutlich größer als im Winter. Der Prädiabetes-Anteil zeigt nur einen geringen jahreszeitenabhängigen Unterschied und Diabetes mellitus kommt im Winterhalbjahr prozentual häufiger vor als im Sommerhalbjahr.

Beim Vergleich der halbjährlichen Inzidenz einer diabetischen Nephropathie konnte keine saisonale Schwankung festgestellt werden. Folglich bleibt bei niedriger Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz die Anzahl der Neuerkrankungen an einer diabetischen Nephropathie ganzjährig auf gleichem Niveau.

Insoweit ist fraglich, ob Patienten, deren HbA1c-Werte im Sommer noch im Prädiabetesbereich liegen, trotzdem schon ein höheres Risiko für eine diabetische Nephropathie und auch andere Folgeerkrankungen einer Diabetes mellitus Erkrankung entwickeln und dieses Risiko möglicherweise schon vergleichbar mit dem Risiko eines Patienten mit einem HbA1c-Wert im Diabetesbereich ist.

Es sollte überlegt werden, ob saisonal abhängige Grenzwerte für die Diagnose einer Diabetes mellitus Erkrankung sinnvoll wären.

Durch eine Lebensstiländerung im Rahmen der Basistherapie der DM Typ 2 Erkrankung, mit reduzierter Kalorienaufnahme und Zunahme der körperlichen Aktivität, kann schon innerhalb von drei Monaten eine Absenkung des HbA1c-Werts um 1% erreicht werden. Das Medikament Metformin zählt zur initialen Therapie und die Behandlung damit kann gleich in Kombination mit der nicht-medikamentösen Basistherapie begonnen werden, um noch einen besseren und schnelleren Effekt zu erzielen (43). Dieser Therapieansatz könnte dann bei Änderung der Entscheidungsbereiche im Sommerhalbjahr schon bei HbA1c-Werten unter 6,5% empfohlen werden und so vermutlich die Wahrscheinlichkeit für das Erkranken an einer Komorbidität des Diabetes mellitus Typ 2 reduziert werden. Entsprechend würde dies die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten fördern.

4.6 Fehler bei der Diagnostik

Die Grenze 6,5%, ab welchem HbA1c-Wert also die Diagnose Diabetes gestellt wird, ist willkürlich festgelegt. Es sollte für jeden Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ein für ihn optimaler HbA1c-Wert bestimmt werden, mithin die Komorbiditäten, das Geschlecht und das Alter berücksichtigt werden.

Die „Choosing Wisely“-Arbeitsgruppe der American Geriatrics Society hat 2013 bei älteren Menschen mit Diabetes weniger strenge HbA1c-Werte als Zielwert empfohlen, da diese Patientengruppe ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien hat. Geriatrische Patienten ohne bedeutsame Komorbidität und mit langer Lebenserwartung wurde das Anstreben eines HbA1c-Werts von 7,0-7,5% (53,0-58,5 mmol/mol) empfohlen, bei moderater Komorbidität und einer Lebenserwartung kleiner als 10 Jahren ein HbA1c-Wert zwischen 7,5 und 8,0% (58,5-63,9 mmol/mol) und bei ausgeprägter Multimorbidität und kurzer Lebenserwartung ein Wert zwischen 8,0% (63,9 mmol/mol) und 9,0% (74,9 mmol/mol) (44). Die ACCORD- und die ADVANCE-Studie kamen zum Ergebnis, dass eine aggressive Senkung des HbA1c-Werts mittels Antidiabetikern das Mortalitätsrisiko der DM Patienten nicht eindeutig senken kann und somit eine zu extreme Senkung des HbA1c-Werts nicht zwingend zu einem Überlebensvorteil führt, sondern die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden muss (45).

Das Geschlecht, Alter, exzessiver Alkoholkonsum, Nierenfunktionsstörungen und bestimmte Medikamente haben zudem einen Einfluss auf das HbA1c. Die Erythrozyten-Lebensdauer beträgt nicht bei jedem Patienten exakt 120 Tage, vielmehr ist sie im Durchschnitt bei den Männern 120 Tage und bei den Frauen 109 Tage (46). Hämolytische Anämien, Hämoglobinopathien und z.B. Eisenmangelanämie können Einfluss auf den HbA1c-Wert haben und entsprechend die Ergebnisse verfälschen. Auch die Art des Testverfahrens hat Einfluss darauf (8). Falsch niedrige HbA1c-Werte werden durch eine Verkürzung der Erythrozyten-Lebenszeit, durch hämolytische Anämien, zu denen u.a. autoimmunhämolytisch, hereditäre Sphärozytose, die Sichelzellanämie und die Thalassämie gehören und durch einen chronischen oder akuten Blutverlust gemessen. Auch bei Niereninsuffizienz, v.a. bei urämischen Patienten, kann die Interpretation der HbA1c-Werte problematisch sein, da auch hier die Erythrozyten-Lebenszeit vermindert sein kann. Eine Anämie aufgrund von

Vitamin B12-, Folsäure- oder Eisenmangel führt dahingegen zu einer Verlängerung der Lebenszeit und somit zu falsch hohen HbA1c-Werten (2).

Anzumerken ist, dass durch den HbA1c-Wert nur der durchschnittliche Blutzuckerspiegel dargestellt werden kann, Blutzuckerspitzen und Hypoglykämien allerdings nicht ersichtlich werden. Um die Tendenz des Blutzuckers zu einem Anstieg oder Abfall rechtzeitig zu bemerken, kann der Einsatz von CGM-Messgeräten zur kontinuierlichen Gewebsglukoseüberwachung individuell mit dem Patienten besprochen werden (47).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Definition des Sommer- und Winterhalbjahres einer kritischen Bewertung unterzogen werden. Das HbA1c gibt Rückschluss auf die Blutzuckereinstellung der vergangenen zwei bis drei Monate (48). Somit zählt ein im Oktober bestimmter HbA1c-Wert nach den hier definierten Halbjahren zum Winterhalbjahr, bildet allerdings die Blutzuckerwerte der Monate August, September und zum Teil auch Juli ab, die sich im Sommerhalbjahr befinden. In den weltweit durchgeführten Studien über mögliche saisonale Schwankungen des HbA1c-Werts wurden die Saisons allerdings zum Großteil auf die gleiche Art und Weise definiert, folglich sind die Ergebnisse dieser Arbeit gut mit den veröffentlichten Studien vergleichbar.

5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 ist die häufigste Form aller Diabeteserkrankungen. Die zum relativen Insulinmangel führende Insulinresistenz verursacht die erhöhten Blutzuckerspiegel, die meist erst spät Symptome verursachen. Mögliche Risikofaktoren für das Erkranken sind u.a. familiäre Prädisposition, Adipositas, verminderte körperliche Aktivität und Gestationsdiabetes. Mittels einem über den Referenzwert erhöhten Gelegenheitsplasmaglukosewert oder Nüchternplasma-Glukosewert, auffälligem Glukosetoleranz-Test-2h-Wert oder einem HbA1c-Wert ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %) kann die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 gestellt werden, wobei alle hier genannten Laborparameter als gleichwertig zählen. Mindestens einmal pro Jahr sollte bei allen Diabetikern die Urinalbumin-Kreatinin-Ratio bestimmt werden, wodurch auf die Komorbidität der diabetischen Nephropathie gescreent werden kann. Eine frühzeitige Diagnosestellung des Diabetes hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und die Vermeidung von Begleiterkrankungen.

Es wurden retrospektive Patientendaten der Jahre 2013 bis 2019 dahingehend ausgewertet, ob das HbA1c und Urinmikroalbumin saisonalen Schwankungen unterliegt und welchen Einfluss dies auf die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 hat.

287.572 Proben (Männer $n=148.851$ und Frauen $n=138.721$) aus den medizinischen Laboren im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR wurden unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts, des Geschlechts, des Monats und des Jahres der Laborwertbestimmung und der Urinalbumin-Kreatinin-Ratio ausgewertet. Die HbA1c-Bestimmung der Patientenblutproben wurde mittels HPLC durchgeführt und die Albumin-Kreatinin-Ratio mithilfe von Spektrometrie aus dem Urin gemessen. Die HbA1c-Werte der männlichen und weiblichen Patienten wurden bei der Auswertung nach den internationalen Referenzwerten in die drei Entscheidungsbereiche „kein Diabetes“, „Prädiabetes“ und „Diabetes“ eingeteilt.

Albumin-Kreatinin-Ratio-Werte ab 30 mg pro Gramm Kreatinin und größer wurden als eine diabetische Nephropathie gewertet.

Als Winterhalbjahr wurden die Monate Oktober bis März und als Sommerhalbjahr die Monate April bis September definiert.

Zusätzlich wurden anonymisierte Krankenkassendaten der Forschungsdatenbank des InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH der Jahre

2013 bis 2018 stratifiziert nach dem Alter, dem Geschlecht, dem Lebensraum und der Komorbidität einer diabetischen Nephropathie der Vollversicherten ausgewertet.

Die Analyse zeigte eine saisonale Schwankung des HbA1c-Werts bei beiden Geschlechtern, wobei die Werte in den Wintermonaten signifikant ($p < 0,001$) höher als in den Sommermonaten waren. Die Werte der männlichen Patienten waren durchwegs höher als die der Weiblichen. Bei Aufteilung in die drei Entscheidungsbereiche des DM Typ 2 lagen im Winter prozentual mehr untersuchte Proben im Diabetesbereich und weniger Proben im Nicht-Diabetesbereich als im Sommer. Passend dazu war die DM Typ 2 Inzidenz im Winterhalbjahr deutlich höher als im Sommerhalbjahr. Die halbjährliche Inzidenz der diabetischen Nephropathie zeigte keine saisonale Abhängigkeit. Auffallend war der hohe Stellenwert der HbA1c-Bestimmung zur Diagnosestellung des DM Typ 2 und die dazu im Vergleich sehr seltene Messung der Urinalbumin-Kreatinin-Ratio zur Überprüfung der Nierenfunktion.

Mögliche Gründe für die erhöhten Werte in den Wintermonaten können Bewegungsmangel, vermehrte Kalorienaufnahme, Einfluss von Vitamin D Mangel und kälterer Außentemperatur sein. Saisonale Schwankungen dieser Art werden weltweit beobachtet. Die HbA1c-Bestimmung stellt eine praxisfreundliche Methode der Blutzuckerkontrolle dar, wohingegen die Urinalbumin-Kreatinin-Quotient-Messung häufig durch Sofortdiagnostiktests in der ambulanten Patientenversorgung ersetzt wird. Eine Vielzahl an endogenen und exogenen Faktoren kann die Erythrozyten-Lebenszeit und Höhe des HbA1c-Werts beeinflussen und sollte bei der Diagnose und Therapie einer Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kau-nas)* 2019; 55(9). doi: 10.3390/medicina55090546.
2. Thomas L. Labor und Diagnose 2020: Prof. Lothar Thomas; 2021 [Stand: 18.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes melli-tus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1(Supplement 1):62-69. Verfügbar unter: https://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.
4. Kao K-T, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian family physician* 2016; 45(6):401–406. Verfügbar unter: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/27622231/>.
5. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 2002; 16(2):17–23. doi: 10.1097/00005082-200201000-00003.
6. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15(S 01):9-17. doi: 10.1055/a-1193-3185.
7. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009; 1(1):9–17. doi: 10.1111/j.1753-0407.2009.00009.x.
8. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore medical journal* 2010; 51(8):616–622. Verfügbar unter: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/20848057/>.
9. Sacks DB. Translating hemoglobin A1c into average blood glucose: implica-tions for clinical chemistry. *Clin Chem* 2008; 54(11):1756–1758. doi: 10.1373/clinchem.2008.113282.
10. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *IJMS* 2018; 19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.

11. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Australian family physician* 2012; 41(6):391–393.
12. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2017; 2017:8637138. doi: 10.1155/2017/8637138.
13. Merker L, Bautsch B-W, Ebert T, Guthoff M, Isermann B. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15(S 01):170-174. doi: 10.1055/a-1194-1458.
14. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28(8):590–596. doi: 10.1007/BF00281993.
15. Morton JI, Liew D, McDonald SP, Shaw JE, Magliano DJ. The Association Between Age of Onset of Type 2 Diabetes and the Long-term Risk of End-Stage Kidney Disease: A National Registry Study. *Diabetes Care* 2020; 43(8):1788–1795. doi: 10.2337/dc20-0352.
16. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V., Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. et al. NVL Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021.
17. Tosoh Corporation, Hrsg. HLC-723 G11 Benutzerhandbuch: Version F; 2020.
18. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. In: Hoeger U, Harris JR, Hrsg. *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins*. 1st ed. 2020. Cham: Springer International Publishing; Imprint Springer; 2020. S. 297–322 (Springer eBook Collection; vol. 94).
19. LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR. SOP Albumin im Urin und Dialysat: Version 2; 2020 05.10.2020.

20. LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR. A-Z Labormedizin S. 144; 2020.
21. Wanner C, Lopau K. Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere. Deutsches Aerzteblatt Online 2020. doi: 10.3238/PersDia.2020.05.15.01.
22. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(1):106–109. doi: 10.1002/pds.3895.
23. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15:641. doi: 10.1186/s12889-015-2016-7.
24. Zittermann A, Pilz S. Vitamin D in Klinik und Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142(8):601–616. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431446/>.
25. Ali MI, Fawaz LA, Sedik EE, Nour ZA, Elsayed RM. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glycemic control & diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(3):1971–1973. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.040.
26. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *J Family Med Prim Care* 2018; 7(6):1314–1318. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_73_18.
27. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(4):509–512. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.008.
28. Tesch-Römer C, Engstler H. Wohnsituation der Menschen ab 65 Jahren: mit Angehörigen, allein oder im Pflegeheim. Mannheim, Berlin: SSOAR, GESIS – Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften e.V; Deutsches Zentrum für Altersfragen; 2020. (DZA-Fact Sheet).

29. Durvasula S, Kok C, Sambrook PN, Cumming RG, Lord SR, March LM et al. Sunlight and health: attitudes of older people living in intermediate care facilities in southern Australia. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51(3):e94-9. doi: 10.1016/j.archger.2010.01.008.
30. Egidi G. Brauchen wir den Oralen Glukose-Toleranz-Test? *Z Allg Med* 2005; 81(10):423–8. doi: 10.1055/s-2005-836883.
31. Lee JM, Wu E-L, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? *J Pediatr* 2011; 158(6):947-952.e1-3 [Stand: 09.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici-dossier/2012/01/Nicht_mehr_nuechtern_messen_muessen.pdf.
32. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7):1881–1885. doi: 10.1093/ndt/gfh300.
33. Prat Knoll C, Leonhardt J, Kulozik F, Hasslacher C. Vergleichende Messung der Urin-Albuminausscheidung im normo- und mikroalbuminurischen Bereich. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3(S 1). doi: 10.1055/s-2008-1076278.
34. Lambers Heerspink HJ, Witte EC, Bakker SJL, Jong PE de, Zeeuw D de, Gansevoort RT. Screening and monitoring for albuminuria: the performance of the HemoCue point-of-care system. *Kidney Int* 2008; 74(3):377–383. doi: 10.1038/ki.2008.186.
35. Ferrie CD, Sharpe TC, Price DA, Surtees RA. Seasonal variation of glycosylated haemoglobin. *Arch Dis Child* 1987; 62(9):959–960. doi: 10.1136/adc.62.9.959.
36. Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y. Seasonal changes in body composition and blood HbA1c levels without weight change in male patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1238–1239. doi: 10.2337/diacare.27.5.1238.

37. Ryu O-H, Lee S, Yoo HJ, Choi M-G. Seasonal variations in glycemic control of type 2 diabetes in Korean women. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(6):575–581. doi: 10.1007/s40618-014-0080-y.
38. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(8):1503. doi: 10.2337/diacare.24.8.1503.
39. Kim YJ, Park S, Yi W, Yu K-S, Kim TH, Oh TJ et al. Seasonal variation in hemoglobin a1c in korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2014; 29(4):550–555. doi: 10.3346/jkms.2014.29.4.550.
40. Higgins T, Saw S, Sikaris K, Wiley CL, Cembrowski GC, Lyon AW et al. Seasonal variation in hemoglobin A1c: is it the same in both hemispheres? *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(4):668–671. doi: 10.1177/193229680900300408.
41. Tseng C-L, Brimacombe M, Xie M, Rajan M, Wang H, Kolassa J et al. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol* 2005; 161(6):565–574. doi: 10.1093/aje/kwi071.
42. Alghamdi AS, Alqadi A, Jenkins RO, Haris PI. The Influence of Gender and Menopausal Status on Hba1c Variation in a Big Data Study of a Saudi Population. *Curr Diabetes Rev* 2021; 17(3):365–372. doi: 10.2174/1573399816999200729143238.
43. Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2014; 111(5):69-81; quiz 82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
44. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, 2. Auflage [Stand: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-017l_S2k_Diabetes_mellitus_im_Alter_2018-09.pdf.
45. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Diabetes Mellitus: Neue Studiendaten stellen Höhe des HbA1c-Zielwerts infrage; 2008 [Stand: 12.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/60611/Diabetes-Mellitus-Neue-Studiendaten-stellen-Hoehe-des-HbA1c-Zielwerts-infrage>.

46. Fath R. Bei der HbA1c-Messung gibt es viele Fehlerquellen. *Info Diabetol* 2016; 10(4):52. doi: 10.1007/s15034-016-0928-7.
47. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther* 2019; 36(3):579–596. doi: 10.1007/s12325-019-0870-x.
48. Danne T, Kordonouri O, Biester T, Siegmund T, Kröger J, Bramlage P et al. Time in Range: Ein neuer Parameter – komplementär zum HbA 1c. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2019. doi: 10.3238/PersDia.2019.10.25.01.

7 Anhang

Tabelle 13: p-Werte 2013-2019 Männer nach Monaten getrennt

p>0,1 in schwarz, p<0,1 in rot, p<0,01 in grün und p<0,001 in blau dargestellt

2013-2019 Männer	Jan	Feb	Mrz	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
Jan												
Feb	0,143											
Mrz	0,007	0,222										
Apr	<0,001	<0,001	<0,001									
Mai	<0,001	<0,001	<0,001	0,353								
Jun	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001							
Jul	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,842						
Aug	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,567	0,468					
Sep	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
Okt	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,336	0,264	0,717	<0,001			
Nov	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,031	<0,001		
Dez	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,027	<0,001	0,76	

Tabelle 14: Statistik 2013-2019 Männer nach Monaten getrennt

Männer 2013- 2019	Anzahl	Mittel- wert	Standardab- weichung	Standard- fehler	C.I. des Mit- telwerts	Range	Max	Min	Median	25%	75%
mJan	19510	6,418	1,403	0,01	0,0197	14,3	17,2	2,9	6	5,5	6,9
mFeb	17707	6,401	1,403	0,0105	0,0207	16,3	19	2,7	6	5,5	6,9
mMrz	15928	6,389	1,397	0,0111	0,0217	15,7	18,6	2,9	6	5,5	6,9
mApr	13667	6,25	1,399	0,012	0,0235	15,7	18,1	2,4	5,8	5,4	6,6
mMai	12016	6,231	1,392	0,0127	0,0249	14,8	17,9	3,1	5,8	5,4	6,5
mJuni	11974	6,152	1,287	0,0118	0,0231	13,7	17,1	3,4	5,8	5,4	6,4
mJuli	10683	6,173	1,343	0,013	0,0255	13,8	16,8	3	5,8	5,4	6,4
mAug	9182	6,155	1,34	0,014	0,0274	14,1	17,3	3,2	5,8	5,4	6,4
mSep	9756	6,121	1,355	0,0137	0,0269	14,8	17,9	3,1	5,7	5,4	6,4
mOkt	9799	6,152	1,333	0,0135	0,0264	14,7	17,6	2,9	5,8	5,4	6,4
mNov	10898	6,063	1,281	0,0123	0,0241	15,3	18,5	3,2	5,7	5,4	6,3
mDez	7731	6,092	1,334	0,0152	0,0297	15,4	18,3	2,9	5,7	5,3	6,3

Tabelle 15: p-Werte 2013-2019 Frauen nach Monaten getrennt

p>0,1 in schwarz, p<0,1 in rot, p<0,01 in grün und p<0,001 in blau dargestellt

2013-2019 Frauen	Jan	Feb	Mrz	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
Jan												
Feb	<0,001											
Mrz	<0,001	0,267										
Apr	<0,001	<0,001	<0,001									
Mai	<0,001	<0,001	<0,001	0,2								
Jun	<0,001	<0,001	<0,001	0,485	0,575							
Jul	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,083	0,024						
Aug	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,081					
Sep	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
Okt	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,263	0,523	<0,001			
Nov	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001		
Dez	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,028	<0,001	0,574	

Tabelle 16: Statistik 2013-2019 Frauen nach Monaten getrennt

Frauen 2013- 2019	Anzahl	Mittel- wert	Standardab- weichung	Standard- fehler	C.I. des Mit- telwerts	Range	Max	Min	Median	25%	75%
wJan	17655	6,285	1,267	0,00954	0,0187	15	17,8	2,8	5,9	5,5	6,7
wFeb	15847	6,244	1,243	0,00987	0,0194	13,9	16,7	2,8	5,9	5,4	6,7
wMrz	14802	6,232	1,239	0,0102	0,02	14,5	17,3	2,8	5,9	5,4	6,7
wApr	12992	6,083	1,217	0,0107	0,0209	15,4	16,4	1	5,8	5,4	6,3
wMai	11778	6,062	1,188	0,0109	0,0214	13,4	16,4	3	5,7	5,4	6,3
wJuni	11123	6,068	1,202	0,0114	0,0223	14,3	17,4	3,1	5,7	5,4	6,3
wJuli	10163	6,024	1,16	0,0115	0,0226	15,3	17,9	2,6	5,7	5,4	6,2
wAug	8933	6,018	1,186	0,0125	0,0246	18,3	19,3	1	5,7	5,4	6,2
wSep	9493	5,975	1,159	0,0119	0,0233	13,5	16	2,5	5,7	5,3	6,2
wOkt	9225	6,013	1,15	0,012	0,0235	13,6	16,2	2,6	5,7	5,4	6,2
wNov	10015	5,936	1,133	0,0113	0,0222	14,5	17,2	2,7	5,7	5,3	6,1
wDez	6695	5,953	1,124	0,0137	0,0269	13	15,9	2,9	5,7	5,3	6,1

Tabelle 17: p-Werte 2013-2019 Männer nach Jahreszeiten getrennt

p>0,1 in schwarz, p<0,1 in rot, p<0,01 in grün und p<0,001 in blau dargestellt

2013-2019 Männer	Winter	Sommer
Winter		
Sommer	<0,001	

Tabelle 18: Statistik 2013-2019 Männer nach Jahreszeiten getrennt

Männer 2013-2019	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	C.I. des Mittelwerts	Range	Max	Min	Median	25 %	75 %
Winter m	81573	6,298	1,379	0,00483	0,00946	16,3	19	2,7	5,9	5,4	6,7
Sommer m	67278	6,185	1,356	0,00523	0,0102	15,7	18,1	2,4	5,8	5,4	6,5

Tabelle 19: p-Werte 2013-2019 Frauen nach Jahreszeiten getrennt

p>0,1 in schwarz, p<0,1 in rot, p<0,01 in grün und p<0,001 in blau dargestellt

<u>2013-2019 Frauen</u>	Winter	Sommer
Winter		
Sommer	<0,001	

Tabelle 20: Statistik 2013-2019 Frauen nach Jahreszeiten getrennt

Frauen 2013-2019	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	C.I. des Mittelwerts	Range	Max	Min	Median	25 %	75 %
Winter w	74239	6,155	1,22	0,00448	0,00878	15,2	17,8	2,6	5,8	5,4	6,5
Sommer w	64482	6,042	1,188	0,00468	0,00917	18,3	19,3	1	5,7	5,4	6,3

Tabelle 21: Halbjährliche Inzidenz stratifiziert nach Alter „N“-Werte zu Tab. 7

Sommerhalbjahre gelb und Winterhalbjahre grau hinterlegt

Alter		0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Jahr und Halbjahr		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2013	Q2/Q3	21	94	283	762	2.373	4.928	6.310	5.745	1.423	55
2013/2014	Q4/Q1	24	92	329	906	2.978	5.689	7.053	6.074	1.334	40
2014****	Q2/Q3	14	98	306	870	2.890	6.930	10.118	11.494	3.340	140
2014/2015	Q4/Q1	18	125	376	909	2.815	5.633	7.481	6.533	1.508	68
2015	Q2/Q3	14	98	328	798	2.166	4.567	5.555	5.280	1.762	123
2015/2016	Q4/Q1	30	116	340	933	2.601	5.087	6.055	5.347	1.519	96
2016	Q2/Q3	11	112	322	884	2.124	4.764	5.986	5.466	2.237	157
2016/2017	Q4/Q1	22	114	336	946	2.450	5.218	5.966	5.435	1.927	123
2017	Q2/Q3	24	101	336	806	1.936	4.616	5.650	4.982	2.393	232
2017/2018	Q4/Q1	24	109	373	888	2.283	5.133	6.257	5.429	2.206	191
2018	Q2/Q3	18	92	310	872	1.960	4.554	5.713	5.181	2.753	311

* Alter am ersten Tag des Halbjahres

**** die höhere Anzahl an Inzidenzen (neue Fälle) in 2014 basiert auf den Abrechnungen der EBM Nummern, da diese in 2014 im Vergleich zum Vorjahr häufiger abgerechnet wurden.

Studienprotokoll InGef

Saisonale Schwankungen der Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz

Studienprotokoll

Beteiligte Personen:

Prof. Dr. med. Jan Kramer LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen: Doktorvater

Sarah Katharina Rehm: Doktorandin

InGef - Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH

1. Einleitung

Ein wichtiger Laborparameter bei der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus ist der HbA1c-Wert. Dieser Wert erlaubt einen Rückschluss auf die Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zwölf Wochen und wird somit zur Diabetesdiagnose und Verlaufskontrolle herangezogen.

HbA1c entsteht durch die Anlagerung von Glukose an Hämoglobin und ist ein Glykohämoglobin, dessen Persistenz in der Regel der Lebenszeit des Erythrozyten von 120 Tagen entspricht.¹

Es wird vermutet, dass der HbA1c-Wert saisonalen Schwankungen unterliegt. Somit kann der HbA1c abhängig von der Jahreszeit z.B. im Sommer noch im Grenzbereich liegen, liegt in den Wintermonaten aber im nach Leitlinien therapierbedürftigen Bereich.

Im Rahmen der Promotionsarbeit an der Universität zu Lübeck sollen retrospektiv HbA1c-Werte der letzten sechs Jahre der medizinischen Labore im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR retrospektiv und anonym analysiert werden.

Zusätzlich werden anonyme Krankenkassendaten des InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH ausgewertet, um den genauen Diagnosezeitpunkt eines Diabetes in die Auswertung einfließen zu lassen.

Das folgende Studienprotokoll dient als Grundlage für die Auswertung der Daten des InGef Institutes.

Die Daten werden nach der Häufigkeit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 abhängig von der Jahreszeit, Region, dem Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie, dem Alter und Geschlecht ausgewertet. In diesem Fall werden die Quartale zwei und drei als Jahreszeit Sommer und das Quartal eins und vier als Jahreszeit Winter zusammengefasst und definiert.

2. Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die saisonal unterschiedliche Häufigkeit der Diagnose Diabetes mellitus Typ II zu beschreiben und dabei zu untersuchen, ob die Diagnose Diabetes mellitus Typ II in den Winterquartalen häufiger als in den Sommerquartalen auftritt.

¹ Lothar Thomas, Labor und Diagnose, 8. Auflage, S. 236

Die konkreten Ziele der Studie sind die Berechnung der halbjährlichen Inzidenz in den Q1/4 und Q2/3 in den Jahren 2014-2018 der Krankheit Diabetes mellitus Typ II in Deutschland stratifiziert nach Alter, Geschlecht und des Wohnortes der Patienten.

Zusätzlich soll die Anzahl der Diabetes mellitus Typ II Patienten, bei denen eine diabetische Nephropathie diagnostiziert wurde, bestimmt werden.

3. Methoden

3.1 Datenquelle

Diese Studie wird auf Basis der Forschungsdatenbank InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH) durchgeführt. Diese Datenbank ist eine anonymisierte Datenbank für Krankenversicherungsansprüche mit Längsschnittdaten von ca. 7,2 Mio. Versicherten, die bei einer der über 70 gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) versichert sind. Der in dieser Datenbank erfasste Zeitraum ist durch einen Rückblickzeitraum von sechs Jahren begrenzt. Im Rechenzentrum werden die Daten vor dem Zugriff auf die InGef-Datenbank anonymisiert. Die Daten werden in Bezug auf einzelne Versicherte, Leistungserbringer und die jeweilige GKV anonymisiert. Ein positives Ethikvotum ist daher nicht erforderlich. Die wichtigsten Datenelemente sind: demografische Informationen wie Alter, Geschlecht und Wohnort des Patienten, ambulante Leistungen und ambulante Diagnosen; Angaben zum Krankenhausaufenthalt, einschließlich Aufnahme- und Entlassungsdatum, Diagnosen und Verfahren; Lieferung von erstatteten Arzneimitteln durch Apotheken, erstattete Arzneimittel und Hilfsmittel; und Informationen zu Zeiten von Arbeitsunfähigkeit und Behinderung. Darüber hinaus kann die Datenbank Informationen darüber liefern, welche Fachärzte in einem bestimmten Quartal konsultiert wurden.²

3.2 Studiendesign, Studienpopulation und Methoden

3.2.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. Die Daten werden auf Basis der InGef Forschungsdatenbank querschnittlich betrachtet, das heißt kein Patient wird longitudinal

² Andersohn F, Walker J : Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016 , doi: 10.1002/pds.3895.

betrachtet. Es wird die jährliche Inzidenz und die halbjährliche Inzidenz (Q2/3 und Q4/1) von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 pro 100000 Personen für den Zeitraum des letzten Quartals von 2013 bis einschließlich dem ersten Quartal des Jahres 2019 ermittelt.

3.2.2 Studienpopulation und Beobachtungszeitraum

Einschlusskriterien halbjährliche und jährliche Inzidenz

Zur Schätzung der jährlichen Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II werden für die Jahre 2014 bis 2018 jährliche und für die Jahre 2014-2019 halbjährliche Kohorten gebildet. Die erste halbjährliche Kohorte beinhaltet das letzte Vierteljahr des Jahres 2013 und das erste Vierteljahr des Jahres 2014 und die letzte halbjährliche Kohorte beinhaltet das letzte Vierteljahr des Jahres 2018 und das erste Vierteljahr des Jahres 2019.

Zusätzlich wird nach dem Auftreten einer diabetischen Nephropathie stratifiziert. Versicherte zählen als inzident im jeweiligen Jahr, wenn sie alle folgenden Kriterien (Tab. 1) für den jeweiligen Zeitraum erfüllen:

Tabelle 1: Einschlusskriterien jährliche und halbjährliche Inzidenz

Einschlusskriterien	Grundpopulation (= Nenner)
<ul style="list-style-type: none"> • gesicherte Diagnose von ICD-10-E11 im ambulanten Bereich oder ICD-10-E11 Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung im stationären Bereich mit jeweils Erstdiagnose im Beobachtungsjahr für die jährliche Inzidenz und Beobachtungshalbjahr für die halbjährliche Inzidenz (Definition des Beobachtungsjahres bzw. Halbjahres siehe Anhang) • keine Diagnose von ICD-10-E11 in den vier Quartalen vor dem Beobachtungszeitraum • durchgehend versichert über den Beobachtungszeitraum (den Zeitraum der jeweiligen Kohorte) • Abrechnung der EBM-Nummer 32094, 32025 oder 01777 mindestens einmal im untersuchten Beobachtungszeitraum 	<ul style="list-style-type: none"> • alle Personen, die während des Beobachtungsjahres, bzw. Halbjahres für die halbjährliche Inzidenz, ununterbrochen versichert waren

3.2.3 Variablen Modul

Tabelle 2: Variablen Modul

Variablen	Beschreibung
Krankheit Diabetes mellitus Typ II	Gesicherte Diagnose von ICD-10-E11 im ambulanten Bereich oder Haupt- oder Nebendiagnose von ICD-10-E11 bei Entlassung im stationären Bereich
Alter	Das Alter wird für die jährliche Analyse und die halbjährliche Analyse des Halbjahrs Q4/Q1 als das Alter am 31. März des laufenden Jahres berechnet. Für die halbjährliche Analyse des Halbjahres Q2/Q3 wird es als das Alter am 30. September des laufenden Jahres berechnet. Die Patienten werden nach Altersgruppen in Altersdekaden eingeteilt: 0-10, 11-20,..., 91-100..., 91-100
Geschlecht	Geschlecht der Patienten (männlich/weiblich) zum Zeitpunkt des Einschlusses
Diabetische Nephropathie	ICD-10-E11.20 oder ICD-10-E11.21 ja oder nein zum Zeitpunkt des untersuchten Zeitraums, zwei Quartale (für die halbjährliche Beobachtung) bzw. ein Jahr (für die jährliche Beobachtung) danach
Wohnort des Patienten: -Bundesland -städtisch/ländlich	Wohnort zum Zeitpunkt des Einschlusses: -Bundesland des Wohnorts in Deutschland -städtische oder ländliche Region im Allgemeinen

3.3 Statistische Methoden

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Analysen sind überwiegend deskriptiver Natur. Untersucht werden sollen sowohl soziodemographische Charakteristika als auch ein Auftreten einer diabetischen Nephropathie als Komorbidität.

Die Häufigkeit von Diabetes mellitus Typ II wird in absoluten Zahlen angegeben, damit die verschiedenen Jahre untereinander verglichen werden können. Die Patientenzahlen werden als absolute und relative Zahlen für die Diabetes mellitus Typ 2 Inzidenz zwischen 2013 und 2019, in zwei Jahreszeiten (Q2/3 und Q1/4) unterteilt, angegeben und nach Alter, Geschlecht und Wohnort getrennt stratifiziert.

8 Ethikantrag



Im Focus des Lebens
Universität zu Lübeck

Medizinische Klinik I
Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Ethikkommission der Universität zu Lübeck
Herr Prof. Dr. med. A. Katalinic
Vorsitzender der Ethikkommission

z.Hd. Frau Janine Erdmann
Ratzeburger Allee 160, Haus 2
23538 Lübeck

Medizinische Klinik I

Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

Prof Dr. med. Jan Kramer
Tel.: +49 (0)163 580 3834
j.kramer@ladr.de

Postadresse:

LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen
persönlich Herrn Prof. Dr. J. Kramer
Lauenburger Str. 67
21502 Geesthacht

15.12.2018

Nachrichtlich: Herrn Prof. Dr. med. H. Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I, Herrn Dr. Jochen Walker, Geschäftsführer InGef, Berlin

Betreff: Anzeige einer epidemiologischen Datenanalyse im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef, Geschäftsführer Herr Dr. Jochen Walker).

Sehr geehrte Frau Erdmann,
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Katalinic,
sehr geehrte Mitglieder der Ethikkommission,

hiermit zeige ich eine epidemiologische retrospektive Datenanalyse bei der Ethikkommission an. Ich kooperiere bei der Datenauswertung mit meinem Institut LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen in Geesthacht sowie dem Institut für Gesundheitsforschung in Berlin.

Ein wichtiger Laborparameter bei der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus ist der HbA1c-Wert. Dieser Wert erlaubt einen Rückschluss auf die Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zwölf Wochen. Dieser zur Diabetesdiagnose und Verlaufskontrolle herangezogene Laborparameter scheint allerdings saisonalen Schwankungen zu unterliegen. Somit kann der HbA1c abhängig von der Jahreszeit z.B. im Sommer noch im Grenzbereich liegen, liegt in den Wintermonaten aber im nach Leitlinien therapierbedürftigen Bereich. Im Rahmen einer Promotionsarbeit an der Universität zu Lübeck sollen retrospektiv HbA1c-Werte der letzten zehn Jahre der medizinischen Labore im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR retrospektiv und anonym analysiert werden, um den jahreszeitlichen Verlauf des HbA1c, Plasma-Glukose und Kreatinin im Detail zu beschreiben. Zusätzlich werden anonyme Krankenkassendaten des InGef – Institut für angewandte Ge-

sundheitsforschung Berlin GmbH ausgewertet, um den genauen Diagnosezeitpunkt eines Diabetes in die Auswertung einfließen zu lassen.

Anhand einer retrospektiven Auswertung anonymer Daten soll jahreszeitlich getrennt nach den verwendeten Labormethoden die Verteilung der HbA1c-Werte zum Referenzbereich ausgewertet werden sowie auch die Altersverteilung und Geschlechtsverteilung der Analyseergebnisse der LADR Routinelabore geschlechtsbezogen ausgewertet werden. Weiterhin ist vorgesehen in Bezug auf die Bevölkerungsdichte und Einsenderdichte eine Analyse PLZ-bezogen durchzuführen, wie häufig z.B. im ländlichen gegen städtisches Umfeld HbA1c-Werte erhoben werden oder ob es weitere regionale Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit pathologischer HbA1c-Werte gibt.

Parallel werden im Institut für Gesundheitsforschung in Berlin anonymisierte Krankenkassendaten über ein Software-Tool (<https://www.ingef.de/gesundheitsforschung/versorgungsforschung/> und <https://www.ingef.de/gesundheitsforschung/self-service-analytics/>) in Bezug auf die Häufigkeit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bezogen auf die Jahreszeit und Region ausgewertet. Entsprechende Datenschutzmaßnahmen und Statistikmöglichkeiten sind in dem dortigen Institut als anerkannte Methoden etabliert (<https://www.ingef.de/gesundheitsforschung/methoden/>).

Ich selbst bin neben meiner Tätigkeit in oben genanntem LADR MVZ auch wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I und seit meiner Habilitation im Jahr 2008 auch Mitglied des Lehrkörpers der Universität zu Lübeck. Seit 2014 führe ich meine Forschungstätigkeit und Lehre an der Universität zu Lübeck im Rahmen einer außerplanmäßigen Professur durch.

Im Rahmen der täglichen Laborroutine des LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen werden von Kolleginnen und Kollegen aus den niedergelassenen und stationären Bereich regelmäßig die Bestimmung auch von Parametern der Diabetologie mittels Anforderungs- bzw. Überweisungsschein angefordert (siehe Abb. 1, links). Die eingesendeten Materialien werden in der Routine mit einem Barcode und einer 10-stelligen Nummer versehen, die allein keine Patientenidentifikation ermöglicht. Eine Zuordnung des Patienten zum Untersuchungsmaterial wird in den Routinevorgängen der elektronischen Datenverarbeitung (EDV) über den Überweisungs-/Anforderungsschein erreicht. Dieser in der Routine eines niedergelassenen Labors vorgeschriebene Überweisungsschein trägt einen Barcode mit einer Nummer, die identisch zu der Nummer auf dem Probenröhrchen ist.

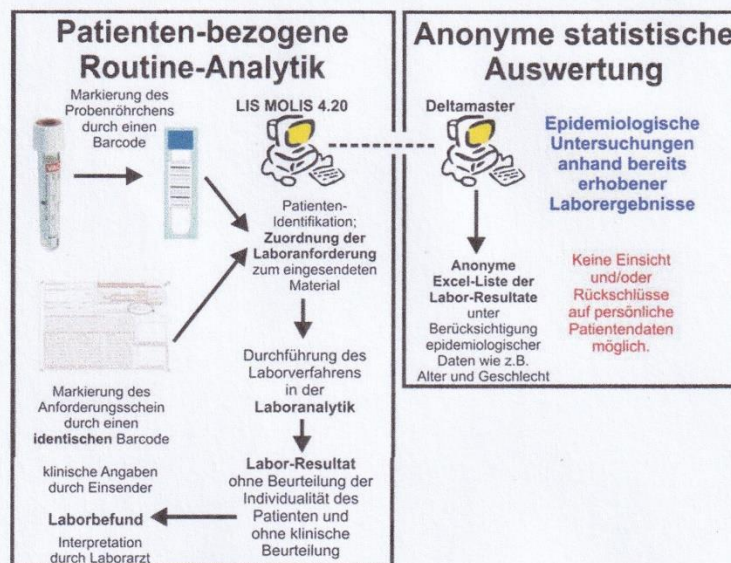


Abbildung 1: Labormedizinische Analytik und epidemiologische Datenauswertung im LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen unter Beachtung des Datenschutzes des Patienten. Hierbei werden in der Routine-Analytik nur Laborverfahren durchgeführt, die im Einverständnis des Patienten auch durch den behandelnden Arzt mittels eines Überweisungsscheins angefordert wurden. Die epidemiologische statistische Auswertung der Daten erfolgt retrospektiv und anonym.

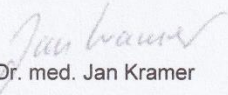
Die Laboranalytik im akkreditierten LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen erfolgt unter Beachtung der für medizinische Laboratorien geltenden Richtlinien, wie z.B. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Die Labor-Resultate werden in der Laborinformationssoftware (LIS) MOLIS der Firma Compugroup (CGM) unter Wahrung des geltenden Datenschutzes gemäß den geltenden Richtlinien für medizinische Laboratorien gespeichert. In Verbindung mit der laborärztlichen Interpretation sowie Kommentierung entsteht in der LIS der Routine-Laborbefund, der an den anfordernden Arzt/Kliniker umgehend übermittelt wird. Das Probenmaterial wird in der Routine 5-7 Arbeitstage gekühlt aufbewahrt und letztendlich dann verworfen. Bei besonderen Ergebniskonstellationen wird das Material in der Routine für ggfs. anstehende Folgeuntersuchungen eingefroren. Diese Routine wird im Labor unabhängig von der angezeigten Studie durchgeführt.

Aus der LIS kann über ein Statistikprogramm (Deltamaster der Firma Bissantz) anhand einer Abfrage eine letztendlich anonyme Liste in Excel-Format (Fa. Microsoft) generiert werden (Abb. 1, rechts), welche die Resultate z.B. sortiert nach Verfahrensbezeichnungen und Alter sowie Geschlecht und PLZ enthält. Eine Zuordnung der anonymisierten Resultate anhand der letztlich entstehenden Excel-Liste durch Abfrage aus dem LIS bzw. Deltamaster zu den persönlichen Patientendaten ist nicht möglich.

In der Analyse sollen epidemiologisch Labordaten, die seit dem Jahr 2008 bis aktuell erhoben wurden, retrospektiv analysiert werden. Da es sich um eine epidemiologische Fragestellung in einer retrospektiven Studie handelt und Patientenrechte und Datenschutz zu keinem Zeitpunkt der Studie verletzt werden, ist aus meiner Sicht die vorgestellte Datenanalyse ethisch ohne Probleme durchführbar.

Aufgrund auch der bereits bestätigenden Auskunft im Rahmen vorheriger ähnlicher von mir durchgeführter Studien gehe ich davon aus, dass das geschilderte Promotionsprojekt unter ethischen Gesichtspunkten lediglich anzeigepflichtig ist. Dieser Anzeigepflicht möchte ich hiermit bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck nachkommen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen,



Prof. Dr. med. Jan Kramer

Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Medizinische Klinik I

(bitte beachten Sie die oben von mir separat angegebene Postadresse rechts oben auf der ersten Seite dieses Schreibens)

9 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, ohne die die Vollendung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre.

Besonders hervorzuheben ist zunächst mein Doktorvater Prof. Dr. med. Jan Kramer (Medizinische Klinik I, Universität zu Lübeck und LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht), dem ich für die Vergabe dieser Promotionsarbeit und seiner Unterstützung durch seine Zeit und konstruktive Kritik während der Fertigstellung dieser Arbeit sehr danke.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. Morten Schütt (Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin Lübeck in der Diabetes-schwerpunktpraxis in Lübeck). Durch ihn ist die Idee für diese Arbeit erst entstanden.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Jochen Walker und dem gesamten Team des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin – InGef für die gute Zusammenarbeit bei der Erstellung des Studienprotokolls und der Datenauswertung.

Ein großer Dank geht an meinen Freund Alexander Dietz, meine Eltern und meine Schwester Eva. Ich bin ihnen zutiefst dankbar für ihre Unterstützung, Geduld und motivierenden Worte.

Danke auch an Caroline Chan für die produktiven Skype-Doktorarbeits-Meetings und ihre Motivation.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sarah Katharina Rehm
Geburtsdatum und Geburtsort	20.01.1994 in Passau



Humanmedizinstudium

Mai 2021 – Apr. 2022	Praktisches Jahr Innere Medizin: UKSH Lübeck Pädiatrie: Sana Klinik Eutin Chirurgie: CHL Luxemburg
Apr. 2018 – Apr. 2021	Universität zu Lübeck: Humanmedizin Klinischer Abschnitt, M2 am 15.04.21
Nov. 2014 – Aug. 2017	Georg-August-Universität Göttingen: Humanmedizin Vorklinik
Sep. 2013 – Juni 2014	Universität Luxemburg: Humanmedizin

Dissertation

Sep. 2020 – Dez. 2021	Verfassung der Dissertation
Juni 2019 – Sep. 2020	Datenerhebung und Auswertung