

# Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

## Neue Wege zur Prävention und Therapie von Komplikationen des Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Stephan Herzig<sup>1,2,3</sup>, Barbara Thorand<sup>1,3</sup>, Annette Peters<sup>1,3</sup>, Dan Ziegler<sup>1,4</sup>

1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

2 Helmholtz Diabetes Center (HDC)

3 Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

4 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

### Bibliografie

DOI 10.1055/a-1476-9711

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### ZUSAMMENFASSUNG

Diabetes kann zu verschiedenen schwerwiegenden Komplikationen führen wie kardiovaskuläre Komorbiditäten, Neuropathie, Retinopathie, Nephropathie, nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD) und **gelegentlich** auch Krebs. Um solche Folgen künftig vermeiden bzw. hinauszögern zu können, gilt es zu erkennen, welche Patienten ein besonders hohes Risiko für Komplikationen haben. Ziel des Forschungsschwerpunkts „Folgeerkrankungen des Diabetes“ ist es, neue Wege zur Prävention, zur verbesserten Behandlung oder sogar zur Heilung von Folgeerkrankungen von Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu erforschen. Die DZD-Forschenden vermuten, dass häufige diabetische Langzeitkomplikationen auf einer dysfunktionalen Verstoffwechslung von Glukose und Lipiden in den frühen Stadien der Krankheitsmanifestation beruhen, was zur Bildung toxischer Metabolite und oxidativem Stress, Carbonyl-Stress und Entzündungsreaktionen führt. Dies kann wiederum die DNA schädigen und langfristig die Organfunktion beeinträchtigen.

## Aufteilung des Diabetes in 5 Subtypen

Diabetes ist eine Erkrankung, die sich sehr heterogen manifestiert. Die herkömmliche Unterscheidung in nur 2 häufige Diabetes-Typen (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) spiegelt die vielfältigen Ursachen und Auswirkungen eines gestörten Glukosestoffwechsels nicht angemessen wider. Studien aus Skandinavien deuten darauf hin, dass es verschiedene Diabetes-Subgruppen gibt [1]. Forschende des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) und der Universität Lund in Schweden konnten diese Cluster, die die Aufteilung des Diabetes in 5 Subtypen mit unterschiedlichen Risiken für Folgeerkrankungen ermöglichen, verifizieren. Die Forschenden werteten dafür die Daten von insgesamt 1105 Teilnehmern der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) aus und konnten die Teilnehmer basierend auf dem Vorhandensein von Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörpern im Blut, dem Alter bei Diabetesdiagnose, dem Body-Mass-Index (BMI), dem HbA<sub>1c</sub>-Spiegel und den HOMA-Indizes für Insulinsensitivität und Insulinsekretion den 5 Subtypen/Clustern zuweisen [2].

## Diabetes-Subtypen haben ein unterschiedliches Risiko für Komplikationen

Drei der Subtypen gehen mit einem hohen Risiko von Folgeschäden einher. Patienten mit schwerem insulinresistentem Diabetes (severe insulin-resistant diabetes, SIRD)

haben ein höheres Risiko für diabetische Nephropathie und nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD). Menschen mit schwerem insulindefizienten Diabetes (severe insulin-deficient diabetes, SIDD) leiden häufiger an diabetischer Retinopathie und diabetischer Neuropathie. Der dritte Subtyp mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen ist der schwere Autoimmundiabetes (severe autoimmune diabetes, SAID), der dem klassischen Typ-1-Diabetes entspricht. Zwei dieser neuen Subtypen zeichnen sich durch weniger schwere Krankheitsverläufe und das seltener Auftreten von Komplikationen aus: der milde adipositasbedingte Diabetes (mild obesity-related diabetes, MOD) und der milde altersbedingte Diabetes (mild age-related diabetes, MARD) [2] (► **Tab. 1**). In der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) konnten die 5 verschiedenen Cluster verifiziert werden [2]. Drei der Diabetes-Subtypen gehen mit einem hohen Risiko von Folgeschäden einher (ockerfarben in ► **Tab. 1**).

DZD-Forschende arbeiten nun daran, die den Diabetes-Subtypen zugrunde liegenden metabolischen Prozesse zu entschlüsseln, die zur Entwicklung von Komplikationen beitragen. Zudem untersuchen Forscher des DZD regelmäßig Teilnehmer der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Kohorte und der Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)-Kohorte, um den glykämischen Status zu aktualisieren, biologische Proben zu sammeln und In-

► **Tab. 1** Subklassifikation des Diabetes mellitus (nach [1]).

Subgruppe	Abkürzung	Charakteristika
Schwerer Autoimmun-diabetes	SAID (severe autoimmune diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetesdiagnose oft in jungen Jahren</li> <li>• Relativ niedriger BMI</li> <li>• Schlechte metabolische Kontrolle</li> <li>• Insulinmangel</li> <li>• Positive GAD-Antikörper</li> <li>• Meist unter Insulintherapie</li> </ul>
Schwer insulin-defizienter Diabetes	SIDD (severe insulin-deficient diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetesdiagnose in jungen Jahren</li> <li>• Relativ niedriger BMI</li> <li>• Schlechte metabolische Kontrolle</li> <li>• Geringe Insulinsekretion</li> <li>• Fehlende GAD-Antikörper</li> <li>• <b>Erhöhtes Risiko für Retinopathien</b></li> <li>• <b>Erhöhtes Risiko für diabetische Neuropathie</b></li> </ul>
Schwer insulinresistenter Diabetes	SIRD (severe insulin-resistant diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganzkörper- und gewebspezifische Insulinresistenz</li> <li>• Hoher BMI</li> <li>• <b>Erhöhtes Risiko für diabetische Nephropathie</b></li> <li>• <b>Erhöhtes Risiko für nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)</b></li> </ul>
Milder adipositas-bedingter Diabetes	MOD (mild-obesity-related diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoher BMI</li> <li>• Keine schwerwiegende Insulinresistenz</li> </ul>
Milder altersbedingter Diabetes	MARD (mild age-related diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Höheres Alter</li> <li>• Geringe Stoffwechselveränderungen</li> <li>• Keine schwerwiegende Insulinresistenz</li> </ul>

formationen über Risikofaktoren und diabetesbedingte Komplikationen zu erfassen.

## Biomarker für Neuropathien entdeckt

Neuropathien gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Menschen mit Diabetes. Forschende des DZD konnten basierend auf den Daten der KORA-Studie zeigen, dass 6 Biomarker für Entzündung das Risiko für eine Polyneuropathie anzeigen. Drei dieser Proteine (MCP-3/CCL7, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10) sind Chemokine, während die anderen 3 (DNER, CD40, TNFRSF9) lösliche Formen von Transmembranrezeptoren sind [3]. Die Rolle von Entzündungsprozessen erscheint hier komplex, da diese Biomarker zum einen unabhängig von der Adipositas mit höherem Risiko für die Polyneuropathie verbunden sind. Auf der anderen Seite stellt aber auch die Adipositas einen eigenen Risikofaktor dar, und diese Beziehung zwischen Adipositas und Polyneuropathie scheint zum Teil durch Biomarker der Entzündung als Mechanismus vermittelt zu werden [4].

In einem translationalen Ansatz konnten Forschende des DZD kürzlich einen Zusammenhang zwischen systemischen Konzentrationen von Magnesium und Methylglyoxal, einem hochreaktiven Molekül, welches Carbonyl-Stress verursacht, mit dem Risiko für Polyneuropathie nachweisen. Bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Typ-2-Diabetes war bei niedriger Konzentration von Magnesium eine höhere Konzentration von Methylglyoxal mit höherem Risiko für eine sensomotorische Polyneuropathie

(DSPN) assoziiert. Hingegen fand sich bei höheren Magnesiumkonzentrationen kein solcher Zusammenhang. Unter experimentellen Bedingungen verursachte Methylglyoxal Schäden in neuronalen Zellen, die hiervon durch Zugabe von Magnesium geschützt blieben. Diese Ergebnisse stützen die Rolle von Carbonyl-Stress bei der Entstehung und Progression der diabetischen Neuropathie und zeigen einen möglichen neuen pathogenetischen Mechanismus auf [5].

## Erhöhte Werte für NT-proBNP steigern das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen

Das zirkulierende N-terminale pro b-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein klassischer diagnostischer und prognostischer Marker für Herzinsuffizienz. NT-proBNP ist jedoch invers mit dem Diabetes-Risiko assoziiert, d. h. Menschen mit erhöhten Ausgangswerten von NT-proBNP haben ein geringeres Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. In in-vitro Studien und Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte dieses Peptids sich positiv auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel auswirken und eine schützende Wirkung vor Übergewicht haben [6].

Doch wie wirkt sich ein erhöhter NT-proBNP-Spiegel bei Personen aus, die einen Diabetes entwickeln? Leiden sie häufiger an Folgeerkrankungen? Um diese Fragen beantworten zu können, untersuchten DZD-Forschende die Proben von 545 Menschen der EPIC-Potsdam Studie, die spä-

ter an Diabetes erkrankten, auf Zusammenhänge zwischen der NT-proBNP-Basiskonzentration im noch gesunden Zustand und dem Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen. Dabei zeigte sich, dass die NT-proBNP-Werte linear positiv mit dem Risiko für Diabetes-Komplikationen assoziiert sind. Mit jeder Verdoppelung der NT-proBNP-Basiskonzentration stieg das Risiko für schwere Schäden an Augen, Nieren oder Nerven um 20 % und das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall um 37 % [7].

## Identifikation neuer, nicht-klassischer Diabetes-Komplikationen

DZD-Forschende arbeiten auch daran, neue, nicht-klassische diabetesbedingte Komplikationen zu identifizieren und deren mechanistische Grundlagen zu definieren. So zeigte eine gemeinsame Studie des DZD und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), dass Atemnot und restriktive Lungenerkrankungen (RLD), wie zum Beispiel Lungenfibrose, eine späte Komplikation von Typ-2-Diabetes sind [8].

## Rolle von DNA-Schäden und -Reparatur in der Pathogenese und Rückbildung von Komplikationen

Neben Lungenfibrosen nehmen auch weitere Diabetes-assoziierte Organfibrosen, wie z. B. Leberfibrosen, zu. Bislang ist jedoch der Mechanismus, der dieser Assoziation zugrunde liegt, nicht bekannt. Eine neue Studie zeigt, dass Typ-1- und Typ-2-Diabetes die DNA-Reparatur beeinträchtigt, was zu einem Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP) und schließlich zu einer Fibrose führen kann. Die Wiederherstellung der DNA-Reparatur stoppt nicht nur die Progression, sondern kann sogar Entzündungen und Fibrosen reduzieren [9].

## Agonisten gegen Fettleibigkeit, Diabetes und Komplikationen

Um Diabetes zukünftig besser behandeln zu können und Diabetes-Komplikationen besser vorzubeugen, arbeitet das DZD an neuen pharmakologischen Möglichkeiten. Die Forschenden kombinieren u. a. verschiedene Hormone in einem einzigen hochwirksamen Wirkstoff. Diese neuen Wirkstoff-Kandidaten verbessern nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern reduzieren das Gewicht und Körperfett deutlich stärker als bislang verfügbare Therapien. Die Hormone, die zu zweit beziehungsweise zu dritt kombiniert werden, sind GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) und GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) und Glukagon. Durch die Kombination der Hormone können gleichzeitig mehrere Kontrollzentren des Stoffwechsels beeinflusst werden [10]. Erste Wirkstoffkandidaten befinden sich bereits in klinischen Studien der Phase 2 und 3.

Den neuartigen Ansatz wollen die Forschenden auch nutzen, um künftig eine Fettleber zu behandeln. Sie arbeiten an einem kombinierten Wirkstoff, der neben Glukagon auch ein Schilddrüsenhormon enthält. So kann der Wirkstoff gezielt in die Leber gelangen. Das Schilddrüsenhormon hat eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Im Versuchsmodell konnten so nicht nur der Zuckerverstoffwechsel und die Cholesterinwerte, sondern auch das Körpergewicht und die Verfettung der Leber nachhaltig gesenkt werden [11].

## Neue Wirkstoffkombination könnte Diabetes-Remission ermöglichen

DZD-Forschende untersuchen auch neue Wirkstoffkombinationen, um die Funktion von dedifferenzierten Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas wiederherzustellen. Bei Mäusen mit chemisch induzierter T1D ermöglichte die Wirkstoffkombination von GLP-1 und Östrogen eine Redifferenzierung und die Wiederherstellung der Funktion der Betazellen. Dies eröffnet neue Wege für eine mögliche Diabetes-Remission [12].

## Fastentherapien zur Behandlung von diabetesbedingten Komplikationen

Darüber hinaus untersucht das DZD auch den therapeutischen Einfluss von Fastentherapien auf diabetesbedingte Funktionsstörungen und Langzeitkomplikationen. Die Forschenden vergleichen verschiedene Fastenprotokolle und erstellen ein organspezifisches Fastenproteom. Die Übersicht über das Spektrum der vorhandenen Proteine soll neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen des Fastens und mögliche neue therapeutische Grundlagen liefern.

## Interessenkonflikt

### Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): ; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): .

### Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Die Autoren/Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Richtig?

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. Stephan Herzig

Helmholtz Diabetes Center (HDC)  
Helmholtz Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit  
und Umwelt  
Ingolstädter Landstraße 1  
85764 Neuherberg  
Deutschland  
stephan.herzig@helmholtz-muenchen.de

- [12] Sachs S, Bastidas-Ponce A, Tritschler S et al. Targeted pharmacological therapy restores  $\beta$ -cell function for diabetes remission. *Nat Metab* 2020; 2: 192–209. doi: 10.1038/s42255-020-0171-3

## Literatur

- [1] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2
- [2] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1
- [3] Herder C, Kannenberg JM, Carstensen-Kirberg M et al. Systemic Inflammatory Signature Reflecting Crosstalk Between Innate and Adaptive Immunity Is Associated With Incident Polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study. *Diabetes* 2018; 67: 2434–2442. doi: 10.2337/db18-0060
- [4] Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM et al. General and Abdominal Obesity and Incident Distal Sensorimotor Polyneuropathy: Insights Into Inflammatory Biomarkers as Potential Mediators in the KORA F4/FF4 Cohort. *Diabetes Care* 2019; 42: 240–247. doi: 10.2337/dc18-1842
- [5] Strom A, Strassburger K, Schmuck M et al. Interaction between magnesium and methylglyoxal in diabetic polyneuropathy and neuronal models. *Mol Metab* 2021; 43: 101114. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101114
- [6] Gruden G, Landi A, Bruno G et al. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care* 2014; 37: 2899–908. doi: 10.2337/dc14-0669
- [7] Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O et al. Opposing associations of NT-proBNP with risks of diabetes and diabetes-related complications. *Diabetes Care* 2020; 43: 2930–2937. doi: 10.2337/dc20-0553
- [8] Kopf S, Groener JB, Kender Z et al. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration* 2018; 96: 29–40. doi: 10.1159/000488909
- [9] Kumar V, Agrawal R, Pandey A et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J* 2020; 39: e103477. doi: 10.15252/embj.2019103477
- [10] Clemmensen C, Finnan B, Müller TD, DiMarchi RD et al. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 90–104. doi: 10.1038/s41574-018-0118-x
- [11] Finan B, Clemmensen C, Zhu Z et al. Chemical Hybridization of Glucagon and Thyroid Hormone Optimizes Therapeutic Impact for Metabolic Disease. *Cell* 2016; 167: 843–857. doi: 10.1016/j.cell.2016.09.014