

Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung – Aktuelles aus der Wissenschaft

Andreas L. Birkenfeld^{1,2}, Martin Hrabě de Angelis^{1,3},
Michael Roden^{1,4,5}, Annette Schürmann^{1,6}, Michele Solimena^{1,7}

- ¹ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
- ² Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (IDM)
- ³ Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- ⁴ Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz Zentrum für Diabetesforschung, Düsseldorf (DDZ)
- ⁵ Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- ⁶ Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke (DIfE)
- ⁷ Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München

Eine Zukunft ohne Diabetes – das ist das ehrgeizige Ziel des *Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD)*. Um diese Vision verwirklichen zu können, bündelt das DZD die Kompetenz der führenden deutschen Forschungseinrichtungen und Universitäten auf dem Gebiet der Stoffwechsel- und Diabetesforschung (*siehe Karte*). Gemeinsam arbeiten Expertinnen und Experten unterschiedlicher Disziplinen wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Versorgungsforschung und Klinik daran, Ergebnisse der Diabetesforschung möglichst schnell vom Labor zur Patientin und zum Patienten zu bringen (Translation) sowie neue präzise Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln – das heißt die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit. Hier sind dem DZD einige wichtige Durchbrüche gelungen: So konnten DZD-Forschende zeigen, dass es bereits bei **Menschen im Vorstadium des Typ-2-Diabetes (T2D) sechs klar abgrenzbare Subtypen gibt, die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden.**

Prädiabetes: sechs Subtypen identifiziert

Die Forschenden untersuchten den Stoffwechsel von knapp 900 Menschen mit Prädiabetes. Die Probanden stammten aus der Tübinger

Eine Zukunft ohne Diabetes: Das ist das ehrgeizige Ziel.

Dem DZD sind einige wichtige Durchbrüche gelungen.

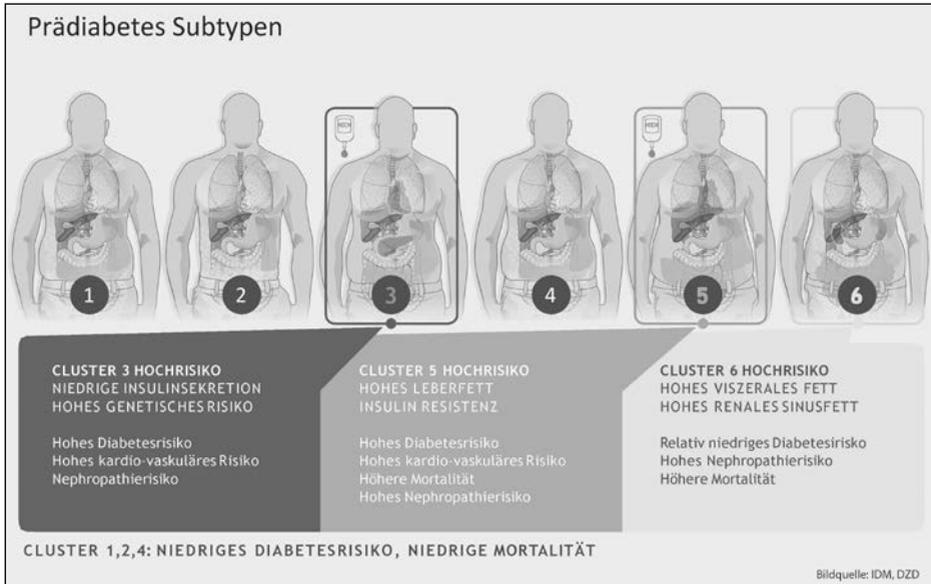


Abb. 1: Bei Menschen mit Prädiabetes gibt es sechs klar abgrenzbare Subtypen (Cluster), die sich in der Krankheitsentstehung, dem Risiko für Diabetes und der Entwicklung von Folgeerkrankungen unterscheiden. Bildquelle: IDM, DZD

Drei Subtypen des Prädiabetes haben ein erhöhtes Risiko für Diabetes und Folgeerkrankungen.

Familienstudie sowie der Studie des Tübinger Lebensstilprogramms und wurden in den vergangenen 25 Jahren wiederholt laborchemisch, kernspintomografisch und genetisch untersucht. Durch diese umfangreichen Erhebungen erhielten die Forschenden Informationen über für den Stoffwechsel wichtige Kerngrößen wie u. a. Blutzuckerwerte, Leberfett, Körperfettverteilung, Blutfettspiegel und das genetische Risiko. Diese Daten wurden einer Clusteranalyse unterzogen. So konnten sechs Subtypen identifiziert werden [1].

Drei dieser Gruppen (Cluster 1, 2 und 4) zeichnen sich durch ein niedriges Diabetesrisiko aus. Die Menschen in den Clustern 1 und 2 waren gesund. Dem Cluster 2 gehören vor allem schlanke Menschen an. Sie haben ein besonders niedriges Risiko, an Komplikationen zu erkranken. Das Cluster 4 bilden übergewichtige Menschen, deren Stoffwechsel jedoch noch relativ gesund ist. Die drei übrigen Subtypen (Cluster 3, 5 und 6) gehen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes und/oder Folgeerkrankungen einher. Menschen, die dem Subtyp 3 angehören, bilden zu wenig Insulin und haben ein hohes Risiko, an Diabetes zu erkranken. Menschen aus dem Cluster 5 weisen eine ausgeprägte Fettleber und ein sehr großes Diabetesrisiko auf, weil ihr Körper resistent gegen die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin ist. Beim Subtyp 6 treten bereits vor einer Diabetesdiagnose Schädigungen der Niere auf. Hier ist auch die Sterblichkeit besonders hoch. **Die neue Einteilung kann künftig helfen, durch eine gezielte Prävention die Diabetes-**

entstehung bzw. die Entstehung von Diabeteskomplikationen zu verhindern.

Schritte in Richtung Präzisionsmedizin

Bereits 2019 war es Forscherinnen und Forschern des DZD gelungen, in der *Deutschen Diabetes Studie* verschiedene **Diabetessubtypen mit unterschiedlichen Risiken für Komplikationen zu identifizieren** [2]. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass sich die einzelnen Diabetessubgruppen auch hinsichtlich der Biomarker für Entzündungen unterscheiden [3]. Diese Forschungsergebnisse sind wichtige Schritte in Richtung Präzisionsmedizin.

Bei der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verändern sich die Betazellen heterogen

Eine entscheidende Ursache von T2D ist die Unfähigkeit der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse, Insulin in ausreichender Menge im Verhältnis zum Insulinbedarf zu produzieren. Das Versagen der Betazellen resultiert meist aus einem langwierigen Prozess, der sich über viele Jahre erstreckt. Dieser Prozess kann jedoch durch eine bariatrische Operation oder eine starke Kalorienrestriktion rückgängig gemacht werden. Experten gehen daher davon aus, dass **anhaltender metabolischer Stress reife Betazellen dazu bringt, sich im Laufe der Zeit phänotypisch in Vorläuferzellen zu dedifferenzieren oder in andere endokrine Inselzelltypen zu transdifferenzieren**. Bisher sind die molekularen Veränderungen der Betazellen der Bauchspeicheldrüse, die zu einer mangelhaften Insulinsekretion führen, noch nicht ausreichend erforscht. Um das zu ändern, hat ein internationales Forschungsteam unter der Leitung u. a. von DZD-Forschenden eine umfassende *Multi-omics-Analyse* durchgeführt. Dafür nutzen sie Gewebeproben von metabolisch charakterisierten Menschen, denen die Bauchspeicheldrüse entfernt werden musste. Das glykämische Spektrum reichte von gesunden Blutzuckerwerten (Normoglykämie), über Prädiabetes bis hin zu T2D. Mit dieser Studie konnten zum ersten Mal eine Reihe von Genen in den Inselzellen identifiziert werden, die bereits bei Probanden mit eingeschränkter Glukosetoleranz in ihrer Expression verändert sind. Dies ermöglichte es, einen noch nie da gewesenen Querschnittsüberblick über das Fortschreiten der Dysregulation von Inselzellgenen parallel zur kontinuierlichen Erhöhung der HbA_{1c}-Werte zu erhalten. Die Ergebnisse zeigen einen progressiven, aber heterogenen Umbau der reifen Betazellen [4].

Identifikation von Genen, deren Expression bereits bei Probanden mit eingeschränkter Glukosetoleranz verändert ist.

Epigenetische Veränderungen gehen dem Ausbruch von Diabetes voraus

Epigenetik erforscht jene Eigenschaften von Genen, die nicht durch die DNA selbst, sondern durch deren Ablesebereitschaft in Erscheinung treten.

Auch eine andere Studie deutet darauf hin, dass sich **bei Betroffenen bereits einige Jahre vor der Diagnose eines Typ-2-Diabetes epigenetische Veränderungen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse feststellen lassen**. Diese Modifikationen gehen mit Änderungen der Aktivität der Gene einher. In der Studie haben DZD-Forscher 105 solcher Veränderungen in menschlichen Blutzellen entdeckt [5].

Entwicklung neuer blutzuckersenkender Dextromethorphan

Doch gibt es auch Möglichkeiten oder Medikamente, um die insulinproduzierenden Zellen zu schützen? Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff Dextromethorphan (DXM) die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse schützt und den Blutzucker senken kann. Allerdings wirkt das Medikament auch auf das Gehirn und kann Schwindel und Müdigkeit verursachen.

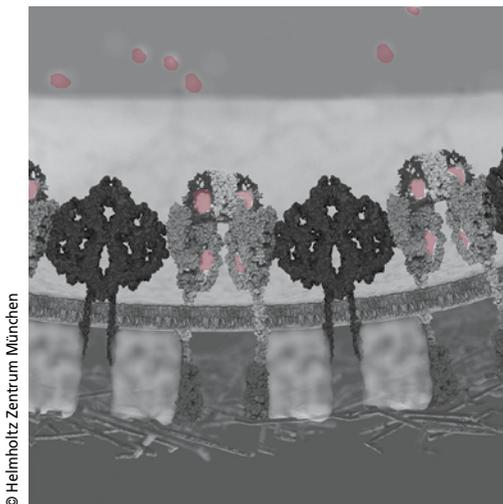
Forscherinnen und Forschern des DZD ist nun gelungen, DXM chemisch so zu modifizieren, dass es nicht mehr die Bluthirnschranke passiert, trotzdem aber seine positiven Wirkungen voll entfaltet. Das Forschungsteam konnte zeigen, dass **die neuen DXM-Derivate Pankreasinselzellen von Mäusen und Menschen vor dem Zelltod bewahren. Die Derivate senken zudem den Blutzuckerspiegel**, ohne das Verhalten von Mäusen zu beeinflussen. Die Beobachtung, dass die neuen Wirkstoffe deutlich weniger Nebenwirkungen aufweisen, macht sie zu interessanten Kandidaten für eine künftige Diabetestherapie [6].

Insulin-inhibitorischer Rezeptor „Inceptor“ – neuer Ansatzpunkt zur medikamentösen Behandlung von Diabetes

Neue Möglichkeiten zur medikamentösen Behandlung von Diabetes könnte auch ein bisher unbekannter Rezeptor eröffnen: der Insulin-inhibitorische Rezeptor „Inceptor“ (s. Abbildung rechte Seite). Blockiert man die Funktionen von Inceptor, wird der Insulinsignalweg der insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse sensibilisiert. Das könnte die Betazellen schützen und regenerieren und zu einer Remission des Diabetes führen [7].

Früherkennungstest für Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes (T1D) ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen – mit teilweise lebensbedrohlichen Folgen. Damit T1D früh behandelt werden kann, ist es wichtig, die Krankheit so früh wie möglich zu erkennen. Dazu ist eine entsprechende Diagnostik im Kindesalter notwendig. Diese kann helfen, gefährliche Stoffwechselentgleisungen (diabetische Ketoazidose) zu vermeiden und der Entwicklung schwerwiegender Folgeerkrankungen wie etwa Herz-Kreislauf-Krankheiten oder einer Schädigung der Nieren vorzubeugen. Mit dem Screening auf Insel-Autoantikörper ist es erstmalig möglich, die **Erkrankung zu diagnostizieren, bevor erste Symptome von Typ-1-Diabetes auftreten (präsymptomatische Stadien)**. Das zeigen Ergebnisse aus der Fr1da-Studie, die den weltweit ersten Früherkennungstest für T1D eingesetzt hat. Bayernweit wurden 90.632 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren auf das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen insulinproduzierende Betazellen (Insel-Autoantikörper) getestet. Die Untersuchung ergab bei 280 Kindern (0,31 Prozent) einen präsymptomatischen T1D. Von diesen 280 Kindern entwickelten 24,9 Prozent einen klinischen T1D (Stadium 3). Da die Familien vorab über das Risiko informiert und sensibilisiert waren, konnte in den meisten Fällen eine gefährliche Stoffwechselentgleisung vermieden werden. Nur zwei Kinder entwickelten eine diabetische Ketoazidose [8].



© Helmholtz Zentrum München

Modell des Insulin-inhibitorischen Rezeptors „Inceptor“ (schwarz). Inceptor desensibilisiert den Insulinrezeptor (grau) auf der Oberfläche einer Betazelle in der Bauchspeicheldrüse. Insulin ist rosafarben dargestellt.

Informationen für Menschen mit Diabetes

Ein besonderes Anliegen des DZD ist es, die allgemeine Öffentlichkeit und Menschen mit Diabetes zu informieren. Hierbei übernimmt das nationale Diabetesinformationsportal **diabinfo.de** eine entscheidende Rolle ein. Auf dem Portal finden Interessierte **verlässliche und wissenschaftlich geprüfte Informationen**, die zum Teil multimedial (Podcasts + Videos) aufbereitet sind. Für Menschen mit Migrationshintergrund stehen große Teile auch in türkischer Sprache zur Ver-

Frühe Diagnose von Typ-1-Diabetes kann helfen, gefährliche Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden.



fügung. Auf dem Unterportal „Informationen für Fachkreise“ bietet **diabinfo.de** aber auch Diabetesberaterinnen und -beratern Wissenswertes.

Die Partner des DZD

Partner des DZD sind das Deutsche Diabetes-Zentrum in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke, das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden. Zur Komplettierung und Stärkung der wissenschaftlichen Kompetenz integriert das DZD

einzelne Diabeteswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sowie -forschungsgruppen an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, München und Schleswig-Holstein in assoziierten Partnerschaften.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Für die Autorinnen und Autoren:
 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)
 Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München
 Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg
www.dzd-ev.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Die interdisziplinäre Zusammenarbeit im DZD ermöglicht es, das vielschichtige Geschehen der Diabetesentstehung weiter zu entschlüsseln.
- ▶ Die Identifikation von Subtypen bei Prädiabetes und Diabetes legt wichtige Grundlagen für die Entwicklung einer präzisen Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes.
- ▶ Typ-1-Diabetes: Mit dem Screening auf Insel-Autoantikörper ist es erstmalig möglich, die Erkrankung zu diagnostizieren, bevor erste Symptome von Typ-1-Diabetes auftreten (präsymptomatische Stadien).
- ▶ Für Menschen mit Diabetes sowie auch Fachgruppen bietet das nationale Informationsportal [Diabetes diabinfo.de](http://Diabetes.diabinfo.de) qualitätsgesicherte und wissenschaftlich fundierte Informationen rund um das Thema Diabetes und dessen Vorbeugung.