

Die Deutsche Diabetes-Studie

Identifizierung von Subtypen des Typ-2-Diabetes zur individualisierten Therapie und Prävention von diabetischen Komplikationen

Bettina Nowotny

Klinisches Studienzentrum, Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Institut für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Mitglied im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

In Deutschland wird die Anzahl der aufgrund eines Typ-2-Diabetes behandelten Personen derzeit auf etwa 6 Mio. geschätzt [1]. Jedoch unterschätzt diese Zahl das gesamte Ausmaß der Erkrankung, da, wie in anderen westeuropäischen Ländern, auch in Deutschland eine hohe Prävalenz nicht-diagnostizierter Diabetesfälle vorliegt. Epidemiologische Untersuchungen belegen außerdem, dass der Typ-2-Diabetes immer häufiger im mittleren Erwachsenenalter auftritt. Der chronische Verlauf der Erkrankung und die Notwendigkeit der dauerhaften Therapie stellen für die Patienten eine große Belastung dar. Insbesondere die diabetesassoziierten Folgeerkrankungen tragen zu einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität und zu einer deutlichen Erhöhung der Mortalität bei. Die Folgeschäden manifestieren sich im Sinne einer Makroangiopathie überwiegend als koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz. Außerdem besteht infolge mikrovaskulärer Veränderungen ein hohes Risiko für die Entstehung einer diabetischen Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie, mit der Gefahr der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, eines Visusverlusts oder eines diabetischen Fußsyndroms [2]. Die Entwicklung des Typ-2-Diabetes beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen zahlreichen genetischen Veränderungen und Umweltfaktoren, wie etwa körperliche Aktivität und Ernährung, die zu einem für die Erkrankung charakteristischen gemeinsamen Auftreten einer Insulinsekretionsstörung und Insulinresistenz führen. Angesichts der zahlreichen exogenen und endogenen Faktoren, die das Entstehen eines Diabetes begünstigen und deren Kombination beim einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sein kann, ist es nicht verwunderlich, dass der Typ-2-Diabetes ein sehr heterogenes Krankheitsbild darstellt [3].

Neben der chronischen Hyperglykämie als eigenständigem Risikofaktor für makro- und mi-

Der Typ-2-Diabetes stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in den westeuropäischen Ländern dar und ist durch den chronischen Verlauf eine große Belastung für den Patienten und das Gesundheitssystem. Die Entwicklung des Typ-2-Diabetes und seiner Spätfolgen stellt ein komplexes Geschehen dar, dessen Kombination aus gestörter Insulinsensitivität, Insulinsekretion und Umwelt- ebenso wie genetischen Voraussetzungen individuell unterschiedlich ist. Auch spielen Störungen des Energiestoffwechsels, ektope Lipidspeicherung sowie entzündliche Prozesse eine wichtige Rolle. Ziel der Deutschen Diabetes-Studie ist es, diese Interaktionen besser zu verstehen und neue individualisierte Möglichkeiten der Prävention zu entwickeln.

kroangiopathische Komplikationen sind weitere diabetesassoziierte Faktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie bzw. Dyslipidämie, mit dem Auftreten diabetespezifischer Folgeerkrankungen vergesellschaftet. Andere Faktoren, wie z.B. eine chronische Entzündungsreaktion, werden diskutiert, ihr Stellenwert ist aber bisher noch nicht ausreichend untersucht worden. Weitgehend unbekannt sind die genetischen und metabolischen Parameter, die im Einzelfall bei gleicher Blutzuckereinstellung determinieren, ob sich eine oder mehrere Folgeerkrankungen entwickeln, oder ob der Patient aufgrund seiner individuellen Veranlagung gegen das Auftreten von Folgeerkrankungen geschützt ist. Für die Entwicklung optimaler Therapiestrategien und die Vermeidung von Folgeerkrankungen ist es also von großer Bedeutung, Subgruppen anhand phänotypischer und genetischer Merkmale zu identifizieren, um individualisierte Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln (Abb. 1).

Die Deutsche Diabetes-Studie

Ziel der prospektiven Deutschen Diabetes-Studie (DDS) ist es, Risikofaktoren und deren Stellenwert für die Entstehung von diabetesassoziierten Komplikationen und den langfristigen Verlauf des frisch manifesten Diabetes beim Erwachsenen zu identifizieren, um so eine bessere Risiko-



Bild: LifeScan

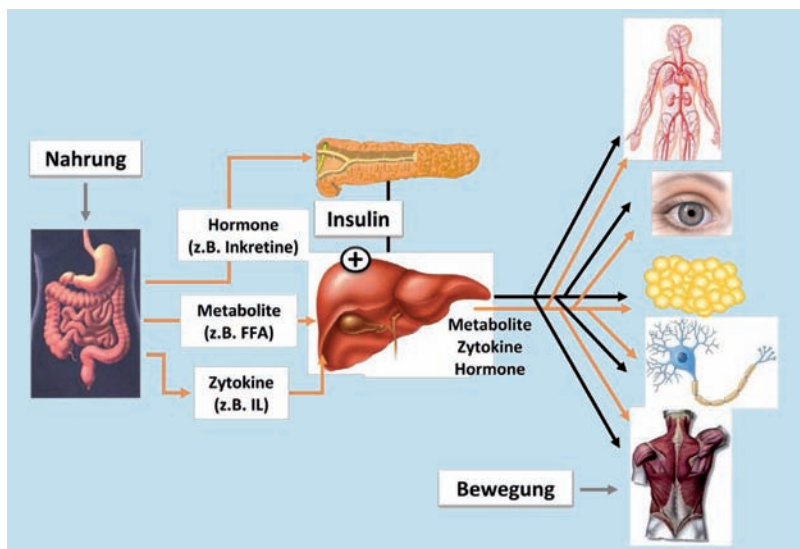


Abb. 1 Die komplexe Interaktion zwischen Insulinsensitivität, -sekretion und ihren Einflussfaktoren.

einschätzung und gezielte Therapie der Patienten zu ermöglichen. Durch eine detaillierte klinische, metabolische, immunologische und vaskuläre Charakterisierung sollen im Rahmen der Studie insbesondere folgende bisher offene Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welche Phänotypen bestehen bei Diabetesdiagnose bezüglich Insulinsekretion und -sensitivität, mikro-, makrovaskulärem und neuropathischem Status, und wie sind sie mit bekannten relevanten Einflussfaktoren ebenso wie mit neuen immunologischen und metabolischen Markern des Diabetesrisikos assoziiert?
2. Welche Einflussfaktoren (u. a. Ernährung, subklinische Inflammation, Energiestoffwechsel, körperliche Fitness, sozioökonomischer Status, psychologische Faktoren) modifizieren den Verlauf des Diabetes und das Auftreten von diabetesassoziierten Komplikationen?
3. Können Subgruppen des Diabetes mit einem unterschiedlichen Verlauf oder einem besonderen Risiko für bestimmte Folgeschäden des Diabetes identifiziert werden und kann ein Risikoscore für die individuelle Prädiktion entwickelt werden?

Ein besonderes Merkmal der DDS-Studie ist, dass eine Kohorte von Menschen mit Diabetes im Alter von 18 bis 69 Jahren früh (d. h. innerhalb des ersten Jahres) nach klinischer Diagnose erfasst, umfassend phänotypisiert und im Verlauf beobachtet wird (Abb. 2).

Das Altersfenster liegt im Bereich des Alters der Patienten in den bisher schon laufenden großen prospektiven Studien wie der UKPDS, jedoch wird in dieser Kohorte eine wesentlich tiefergehende Phänotypisierung der Patienten durchgeführt, die wichtige neue Daten über den natür-

lichen Verlauf des Typ-2-Diabetes hervorbringen wird. Um dies in einem realistischen Zeitraum bewerkstelligen zu können, wird die Studie an insgesamt 6 Standorten (Düsseldorf, Dresden, Berlin, Tübingen, München und Heidelberg) in ganz Deutschland im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD e.V.) durchgeführt. Dies wird erst durch die Homogenisierung der Untersuchungstechniken und Laboranalysen über alle Studienzentren hinweg ermöglicht und eröffnet die Chance, eine hohe Anzahl an verschiedenen Verlaufsformen zu identifizieren. Das extensive Studienprogramm umfasst, neben einer basalen klinischen und laborchemischen Charakterisierung, die exakte Erfassung der Insulinsensitivität von Muskel und Leber, die Messung der Insulinsekretion ebenso wie von Frühmarkern der diabetischen Spätkomplikationen. Um die Rolle der im folgenden skizzierten Einflussfaktoren auf den Verlauf der Erkrankung näher zu untersuchen, wird der Energiestoffwechsel ebenso wie die ektopische Lipidspeicherung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und -spektroskopie (MRS) nicht-invasiv bestimmt. Zusätzlich werden Gewebeproben aus Muskel- und Fettgewebe entnommen, um hier die Auswirkungen auf die intrazellulären Signalwege und auf die Mitochondrienfunktion näher zu untersuchen.

Rolle der Inflammation

Eine Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre konnte eine klare Assoziation zwischen der Aktivierung des angeborenen Immunsystems und insbesondere dem Typ-2-Diabetes belegen. Hierbei war nicht nur die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, sondern auch das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen assoziiert mit signifikant erhöhten systemischen Spiegeln von Akut-Phase-Proteinen (z. B. C-reaktives Protein, Fibrinogen, Serum Amyloid A) und erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine/ Chemokine (z. B. IL-6, TNF- α , IL-8) [4, 5]. In-vitro-Experimente an isolierten Fett-, Muskel-, Leber- und Endothelzellen lassen vermuten, dass eine Reihe weiterer Mediatoren mit pro- und antiinflammatorischer Wirkung existiert, die Insulinresistenz, Insulinsekretion und auch die Entwicklung von Folgeerkrankungen beeinflussen können, aber in klinischen Untersuchungen bisher nicht getestet worden sind. Unklar ist bisher, inwieweit die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren primär auf die Hyperglykämie, auf bestimmte Nahrungsfaktoren (ungesättigte Fettsäuren hemmen z. B. die proinflammatorischen Zytokine), auf verminderte körperliche Aktivität (körperliche Arbeit senkt z. B. IL-8- und MCP-1-Spiegel), oder sekundär auf häufig begleitende Risikofaktoren, wie z. B. die Adipositas, mit vermehrter Sekre-

tion von Adipokinen mit proinflammatorischer Wirkung zurückzuführen sind. Zumindest in vitro konnte gezeigt werden, dass Produkte der Fettzellen (proinflammatorische Zytokine und Adipokine) an der Entstehung von Insulinresistenz in Skelettmuskelzellen und Leberzellen beteiligt sind. So wirkt z. B. das Adipokin Adiponektin autokrin auf die Sekretion der Fettzelle und verhindert eine Insulinresistenz am Muskel [6].

Darüber hinaus könnte eine unabhängige Aktivierung von entzündlichen Prozessen mitverantwortlich für die Auslösung der Insulinresistenz sein. Die Phosphorylierung von Serinresten am Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1) führt zu einer Beeinträchtigung der Signaltransduktion des Insulinrezeptors und scheint der Schlüsselschritt zu sein, der auch durch Zytokine wie TNF- α induziert werden kann [7]. In vitro konnte gezeigt werden, dass insbesondere gesättigte freie Fettsäuren an den membranständigen Rezeptor TLR4 (Toll-like receptor-4) binden, der auf fast allen humanen Zellen exprimiert ist und in Zellen der angeborenen Immunität sowie Adipozyten proinflammatorische Signaltransduktionskaskaden aktivieren kann, nicht aber in TLR4-defizienten Mäusen [8, 9]. Darüber hinaus schützt die TLR4-Defizienz zumindest teilweise vor einer durch Lipidinfusion oder fettreiche Nahrung induzierten Insulinresistenz. Dies legt nahe, dass eine Interaktion von freien Fettsäuren (FFA) und TLR4 eine notwendige Bedingung für die Induktion der Insulinresistenz sein könnte.

Rolle des Energiestoffwechsels und ektope Lipidspeicherung

Störungen des Energiestoffwechsels sind früh nachweisbar und entwickeln sich wahrscheinlich mehr oder weniger parallel zu anderen progredient-metabolischen Veränderungen des Typ-2-Diabetes. Die Störungen umfassen u. a. den Anstieg der Ruheenergie (REE), eine Verminderung der insulininduzierten Thermogenese (IIT), Änderungen der adaptiven Thermogenese (AT) und Störungen der Glukoseoxidation (GOX). Mittels indirekter Kalorimetrie können Parameter des Energiestoffwechsels bei den Patienten der DDS-Studie unter Basalbedingungen und im euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp quantitativ erfasst und im Verlauf progrediente Veränderungen individuell charakterisiert werden [10].

Die bei körperlicher Aktivität in den Mitochondrien erzeugte Energie wird durch die oxidative Kapazität der Mitochondrien limitiert, welche bei guter kardiorespiratorischer Verfassung den maximalen Sauerstoffverbrauch in der Spirometrie bestimmt. Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen eine Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion gemessen an der oxidativen

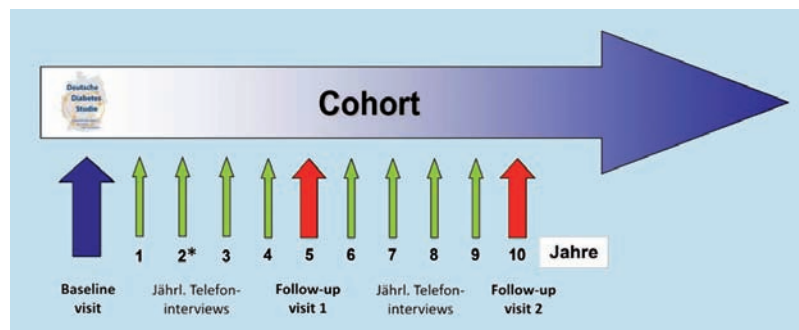


Abb. 2 Studiendesign der Deutschen Diabetes-Studie.

Kapazität der einzelnen Mitochondrien, dem Mitochondriengehalt und der Stimulierbarkeit der ATP-Produktion (fATPase) durch Insulin [11]. Insulinresistente Menschen haben häufig erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren und eine gesteigerte Speicherung ektope Lipide in Muskel (intramyozelluläre Lipide, IMCL) und Leber (hepatozelluläre Lipide, HCL) [12]. Intramyozelluläre Lipidmetabolite wie Diacylglycerole und Ceramide sollen dabei den Insulinsignalweg hemmen. Ob eine Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion bei der Akkumulation von Lipidmetaboliten und der Entwicklung einer Insulinresistenz eine kausale Rolle spielt oder ob umgekehrt gesteigerte Raten der Lipidoxidation über die Bildung von reaktiven Radikalen die Mitochondrienfunktion im Skelettmuskel von Patienten mit Typ-2-Diabetes schädigt, ist derzeit noch nicht geklärt. Des Weiteren stehen eine viszerale Fettverteilung und eine ektope Fettspeicherung als IMCL und HCL im Zusammenhang mit dem Risiko für die Entwicklung von Diabetes, Insulinsensitivität und kardiovaskulären Erkrankungen. IMCL und HCL können damit potenzielle nicht-invasive Biomarker sowohl für die Entwicklung als auch für die Subtypisierung von Diabetes darstellen [13]. Die nichtinvasive Erhebung der ektope Lipidspeicherung sowie der Mitochondrienfunktion durch Verfahren der Magnetresonanztomographie in gut phänotypisierten Patienten zu Beginn und im Verlauf des Typ-2-Diabetes wird beitragen, diese Frage zu klären. Zudem wurde der Einfluss der körperlichen Inaktivität auf kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität bei Diabetespatienten bisher nur wenig bzw. methodisch unzureichend untersucht, prospektive Daten zu mikrovaskulären Komplikationen fehlen. Unklar sind die Mechanismen: körperliche Aktivität hat möglicherweise einen günstigen Einfluss auf Immunparameter wie CRP und IL-6 und senkt somit das kardiovaskuläre Risiko [14].

Gen-Umwelt-Interaktionen

Eine Hypothese, welche die kombinierte Entstehung einer Störung der Sekretion und Wirkung von Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

The German Diabetes Study – Identification of Subtypes for Individualized Therapies and Prevention of Diabetic Complications

Type 2 diabetes is one of the most common chronic diseases in western countries and a huge individual and health system burden due to its chronic time course. The development of type 2 diabetes and its diabetic complications is a complex interplay consisting of a combination of impaired insulin sensitivity, insulin secretion and environmental as well as genetic risk factors differs in each individual. Moreover, disturbances of energy metabolism, ectopic lipid storage and inflammatory processes play a major role. Thus, the aim of the German Diabetes Study is the improvement of our understanding of these interactions and to develop new individualized therapeutic strategies.

Key words

Type 2 diabetes – insulin sensitivity – insulin secretion – prevention – diabetic complications

und die Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren erklären könnte, ist, dass bestimmte Transkriptionsfaktoren pathogenetisch relevante Bindeglieder auf genregulatorischer Ebene darstellen. In diese Gruppe lassen sich die Peroxisomalen Proliferator-Aktivator-Rezeptoren (PPARs), die Sterol Regulatory Element-Binding Proteins (SREBPs) und einige Faktoren aus der sogenannten MODY-Familie einordnen. Letztere sind nicht nur mit sich früh manifestierenden Diabetesformen kausal verknüpft, sondern regulieren neben der Insulinsekretion auch die Insulinsensitivität der Leber. SREBPs und PPARs haben eine entscheidende Bedeutung für die Regulation des Fettstoffwechsels und beeinflussen sowohl die Insulinsensitivität wie auch die Insulinsekretion und werden in ihrer Aktivität durch Metabolite (Glukose, Fettsäuren, Cholesterin) und Hormone (z.B. Insulin) reguliert, sodass hiermit auch eine direkte Verbindung zu Ernährungsmustern und Adipositas besteht [15].

Allerdings ist bislang nur wenig verstanden, wie groß die Effektstärken einzelner Genvariationen von Kandidatengenen für die Ausprägung des Phänotyps sind. Zwar kann in einer „mutationszentrischen“ Betrachtung für ein betrachtetes Gen prinzipiell eine von der genetischen Variation abhängige Funktionalitätsveränderung auf Proteinebene konstatiert werden, die Bedeutung der Genvariation für den Phänotyp wird aber auf zellulären und höheren Organisationsebenen signifikant moduliert. In letzter Konsequenz besitzt jedes Individuum ein einmaliges, individuelles Genom, das durch die Summe aller genetischen Variationen und Veränderungen bestimmt wird. Damit bedingt das genetische Setting die individuelle Suszeptibilität, die für die phänotypische Ausprägung eines bestimmten Syndroms und dessen Progression ursächlich ist. Dieser genetische Rahmen ist unveränderlich und stellt quasi den Bereich dar, in

dem der individuelle Lebensstil ausgestaltet werden kann, d.h. dass bei Personen mit gleichem Lebensstil, aber unterschiedlicher genetischer Suszeptibilität für z.B. KHK oder die Entwicklung einer Fettstoffwechselstörung, sich diese bei der einen Person phänotypisch manifestiert, hingegen die andere Person keine Beschwerden aufweist. Dementsprechend soll neben der Kandidatengen-Analyse der genetische Hintergrund mittels einer GWA-Analyse der SNP's (Affymetrix) näher charakterisiert werden, um Aufschluss über das individuelle genetische Setting eines Patienten zu erhalten und die Bedeutung von Genvarianten für phänotypische Merkmale im Gesamtkontext im Sinne einer „genetischen Signatur“ zu identifizieren und zu bewerten.

Literatur

- 1 Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182–189
- 2 Schleicher E. Diabetische Folgeerkrankungen. Pathobiochemie der Makro-, Mikro- und Neuropathie. In: Schatz H (Hrsg). *Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2001: 195–203
- 3 Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 447–456
- 4 Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813–823
- 5 Muller S, Martin S, Koenig W et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 2002; 45: 805–812
- 6 Dietze-Schroeder D, Sell H, Uhlig M, Koenen M and Eckel J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005; 54: 2003–2011
- 7 Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271–1278
- 8 Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449: 819–826
- 9 Shi H, Kokoeva MV, Inouye K et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015–3025
- 10 Tremblay A, Bouchard C. Dietary fats and thermogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 827: 408–416
- 11 Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M et al. Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *PLoS Med* 2007; 4: e154
- 12 Szendroedi J, Roden M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 50–56
- 13 Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 335–348
- 14 Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner H and Koenig W. Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1200–1205
- 15 Kotzka J, Muller-Wieland D. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1: gene regulatory target for insulin resistance? *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 141–149

Korrespondenz

Dr. Bettina Nowotny, M.Sc.
Klinisches Studienzentrum,
Leibniz-Institut für
Diabetesforschung an der
Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
E-Mail: bettina.nowotny@ddz.
uni-duesseldorf.de

Autorenerklärung

Die Autorin erklärt,
dass für diesen Artikel
kein Interessenkonflikt besteht.