Diabetologe 2021 · 17:1–2

<https://doi.org/10.1007/s11428-020-00709-5>

Angenommen: 7. Dezember 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Julia Szendrödi^{1,2} · Oana-Patricia Zaharia¹¹ Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland² Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum, Düsseldorf, Deutschland

Neue Subtypen des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine heterogene Krankheitsgruppe mit dem Hauptmerkmal einer erhöhten Blutglukosekonzentration. Der Effekt der Blutglukosesenkung auf kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität ist laut aktuellen Metaanalysen unzureichend.

Die Heterogenität des Diabetes gab in den letzten Jahren Veranlassung dazu, eine genauere Differenzierung und Charakterisierung distinkter Diabetes-sub(phäno)typen durch einfache klinische Parameter zu schaffen, die sich im Krankheitsverlauf und im Risikoprofil für diabetesbedingte Komplikationen unterscheiden. Diese Subtypen waren in unterschiedlichen Populationen auffindbar, und die Nachweisverfahren wurden gegen aufwendigere klinisch-experimentelle Goldstandardmethoden validiert. Andere Subtypen erhält man bei Anwendung genetischer Marker oder komplexer Merkmale, die auf der Basis von Modellen aus zirkulierenden Proteinen oder Metaboliten errechnet werden. Die Vorhersage komplexer Merkmale erfordert metadimensionale Analysen und impliziert zumeist eine Reihe von Vorannahmen. Auch die Wahl der Methode zur Datenverdichtung bahnt die Ausprägung neuer Subgruppen, welche daher mit unabhängigen Kollektiven und Methoden validiert werden müssen. Die Identifikation neuer Diabetessubtypen könnte über stratifizierte Therapiekonzepte die medizinische Versorgung von Menschen mit Diabetes verbessern und neue Erkenntnisse über zugrunde liegende Pathomechanismen liefern. Die vorliegende Evidenz zu Behandlungskonsequenzen und Praktikabilität in der Umsetzung reicht jedoch derzeit für

die Aufnahme neuer Subgruppen in Leitlinienempfehlungen nicht aus.

In dieser Ausgabe werden insbesondere solche Diabetessubtypen diskutiert, die sich aus der Anwendung sog. softer Clusteranalysen mit Hilfe weniger basaler klinischer Merkmale, angewandt bei Menschen mit einer Diabetesdauer von weniger als 12 Monaten, ergeben. Insulinresistenz, ein prominentes Merkmal des Typ-2-Diabetes, ist mit Nierenfunktionsstörungen assoziiert, die zum terminalen Nierenversagen führen können. In mehreren unabhängigen Studien wurde gezeigt, dass der schwer insulinresistente Subtyp des Typ-2-Diabetes, der durch eine starke periphere Insulinresistenz charakterisiert ist, ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung und Progression einer diabetischen Nephropathie aufweist. Dr. Sofia Urner und Prof. Jandeleit-Dahm fassen die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien zusammen und enthüllen die möglichen Mechanismen, die zu einer selektiven Insulinresistenz führen könnten. Eine Früherkennung dieser Risikogruppe könnte erlauben, das Auftreten und Fortschreiten der diabetischen Nephropathie sowie weiterer diabetischer Komplikationen zu vermeiden.

» Beim schwer insulinresistenten Subtyp des Typ-2-Diabetes ist das kardiovaskuläre Risiko sehr hoch

Die diabetische Neuropathie kann oft im Verlauf der Diabeteskrankheit auftreten und manifestiert sich zumeist als distal-symmetrische sensorische Polyn-

europathie, kardiovaskuläre autonome Neuropathie oder erektile Dysfunktion. Bereits prädiabetische Stadien bergen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten der diabetischen Neuropathie. *Gidon Bönhof* und *Prof. Dan Ziegler* führen die neuesten Analysen bezüglich der diabetischen Neuropathien im metabolischen Kontext zusammen und erörtern, wie eine genauere frühzeitige Risikoabschätzung erfolgen kann und wie langfristig personalisierte Therapiestrategien für Menschen mit Diabetes ermöglicht werden könnten.

Zu den häufigsten Komorbiditäten, die mit Diabetes in Zusammenhang gebracht werden, zählen die nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen. Sie gehen mit einem höheren kardiovaskulären Risiko und einer höheren Mortalität einher. *Clara Möser* stellt hierzu exemplarisch ein Fallbeispiel eines Patienten mit schwer insulinresistentem Subtyp des Typ-2-Diabetes vor. *Benjamin Schröder* und *Prof. Michael Roden* diskutieren daher neue Erkenntnisse, inwiefern die neu vorgeschlagene Diabetesklassifikation helfen könnte, Subphänotypen des Diabetes zu definieren, die ein erhöhtes Risiko für nichtalkoholische Fettlebererkrankungen aufweisen. Welche Rolle diese Unterteilung bereits beim Prädiabetes spielen könnte, beschreibt *Herr Andreas Fritsche*.

In einem Positionspapier der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) wird betont, dass solche Strategien der Präzisionsmedizin bestimmte Kriterien erfüllen müssen, um klinische Relevanz zu erlangen. Ein wesentliches Kriterium ist die Reproduzierbarkeit in unterschiedlichen Kohorten, auch mit verschiedenen ethnischen Gruppen. Die Praktikabilität ist wesentlich und wird eingeschränkt durch teure Bestimmungen, wie beispielsweise Autoantikörper, oder durch eine zeitlich limitierte Anwendbarkeit, beispielsweise lediglich im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Hierbei ist auch noch nicht geklärt, wie Menschen mit Migrationshintergrund bezüglich der Subtypen stratifiziert werden sollten. Wenn auch die gewählten Parameter zur Identifizierung von Subtypen in Abhängigkeit vom jeweiligen mechanistischen Konzept gewählt werden, sollten sie bis zu einem

gewissen Grad auch eine Kohärenz mit genetisch definierten Clustern aufweisen, um der multifaktoriellen Vererbung des Diabetes Rechnung zu tragen. Fraglich ist auch, ob solche Cluster eine höhere prognostische Gewichtung haben als beispielsweise die Betrachtung stetiger Variablen. Dem entgegengestellt werden kann, dass eine Kategorisierung den Blick für gezielte therapeutische Maßnahmen schärfen kann. Unverzichtbar ist jedoch, dass die Einteilung in Subtypen mit einer konkreten Handlungsanweisung für die Planung der Betreuung und Versorgung der an Diabetes erkrankten Menschen verknüpft sein muss. Dies erfordert die Überprüfung der klinischen Relevanz solcher Subtypen durch randomisierte Interventionsstudien mit harten Endpunkten, die zukünftig geplant werden müssen.

» Die klinische Relevanz und der prädiktive Wert der neuen Diabetessubtypen bedürfen weiterer Aufklärung

Der prädiktive Stellenwert der neuen Diabetessub(phäno)typen für diabetesbedingte Komplikationen stellt ein wichtiges Thema aktueller Forschungsarbeiten dar. Weitere Fortschritte in diesem Gebiet könnten mittelfristig dazu beitragen, Prävention und Therapie für Patienten mit Diabetes im Sinne einer Präzisionsmedizin zu optimieren.

PD Dr. med. Julia Szendrödi

Dr. med. Oana-Patricia Zaharia

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Julia Szendrödi

Klinik für Endokrinologie
und Diabetologie,
Universitätsklinikum
Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf,
Deutschland
Julia.Szendroedi@ddz.de

Interessenkonflikt. J. Szendrödi und P. Zaharia geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.