

## Neues aus der Diabetesforschung

# Typ-2-Diabetes – gibt es Chancen auf Heilung?

**Wird die Therapie des Typ-2-Diabetes in naher Zukunft eine kleine Revolution erfahren? Marc Donath, Professor und Chefarzt für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus am Universitätsspital Basel und Cloëtta-Preisträger (2014) für herausragende Forschung zur Pathogenese des Typ-2-Diabetes, ist davon überzeugt, dass sogar eine Chance auf Heilung bestehen könnte. Warum und unter welchen Voraussetzungen, erklärt er in einem Gespräch mit doXmedical.**

Weltweit leiden rund 400 Millionen Menschen an Diabetes mellitus; gemäss Schätzungen leben allein in der Schweiz etwa 450 000 Typ-2-Diabetiker, wie die Organisation diabetesschweiz berichtet. Dazu kommt, dass mehr als 40 Prozent der Erwachsenen in der Schweiz übergewichtig oder adipös sind, also ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Komplikationen haben. Eine optimale Behandlung, die an der Wurzel des Übels, nämlich bereits in der Entstehungsphase der Erkrankung ansetzt, ist trotz einer breiten Palette an Antidiabetika und Insulinpräparaten bisher nicht verfügbar, da die Pathogenese des Typ-2-Diabetes lange nicht geklärt werden konnte. Nachdem der Entstehungsmechanismus vor einigen Jahren durch Donaths bahnbrechende Arbeiten hat aufgeklärt werden können, rückt jetzt eine neue, gezieltere Behandlung in den Bereich des Möglichen.

**doXmedical: Herr Professor Donath, Sie haben in relativ wenigen Jahren bahnbrechende Forschungsarbeiten zur Pathogenese des Typ-2-Diabetes veröffentlicht. Könnten Sie für uns Ihre wichtigsten Erkenntnisse daraus kurz zusammenfassen?**

**Prof. Marc Donath:** Die wichtigste Erkenntnis aus unseren Forschungsarbeiten ist, dass dem Typ-2-Diabetes eine Entzündung zugrunde liegt. Beim Typ-1-Diabetes, einer Autoimmunerkrankung, war ja bereits länger bekannt, dass hier entzündliche Veränderungen die eigentlichen Auslöser sind. Wir konnten nachweisen, dass solche Entzündungen auch beim Typ-2-Diabetes stattfinden – vielleicht sind sie hier so-

Das Interview führte

**Claudia Reinke**



Marc Donath

gar wichtiger als beim Typ-1. Der wichtigste Unterschied ist, dass die Entzündungsreaktionen beim Typ-2 durch Stressfaktoren wie beispielsweise Übernahrung, mangelnde Bewegung und so weiter ausgelöst werden – mit gravierenden Folgen für den ganzen Organismus.

Bei unseren Arbeiten haben wir uns zunächst auf die Insulinsekretion fokussiert und gesehen, dass im Bereich der Betazellen eine Entzündung stattfindet. Andere Forschungsgruppen haben sich der Insulinresistenz gewidmet und untersucht, warum Insulin seine Wirkung verliert; wiederum andere haben sich mit den Komplikationen des Typ-2-Diabetes beschäftigt, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder den ophtalmologischen Effekten und so weiter. Bei all diesen Aspekten hat sich stets gezeigt, dass es immer Entzündungsreaktionen sind, die diesen gesundheitlichen Problemen zugrunde liegen.

**Die eigentlichen Auslöser dieser Stoffwechselerkrankung und ihren gravierenden gesundheitlichen Folgen sind also letztlich multiple Entzündungsreaktionen durch metabolischen Stress?**

Das ist meiner Meinung nach letztlich der Schlüsselaspekt unserer Erkenntnisse. Die Ursachen sind klar, das sind Übergewicht und Adipositas, zu wenig Bewegung und eine entsprechende Veranlagung. Aber die Krankheit selbst wird durch eine übertriebene Entzündungsreaktion vermittelt.

**Offenbar sind Ihre Ergebnisse in der Scientific Community zunächst auf wenig Begeisterung gestossen. Warum?**

(lacht) Ich glaube, es gibt zwei Gründe. Der eine ist, dass man die Entzündung lange immer nur mit dem Typ-1-Diabetes in Zusammenhang brachte. Hier handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung bei einer im Vergleich zum Typ-2-Diabetes völlig anderen Patientenpopulation: Es sind vorwiegend schlanke Kinder. Die Entzündung als Basis des Typ-1-Diabetes wurde nahezu protegiert, was dazu führte, dass man es lange nicht akzeptieren konnte, dass die Entzündung beim Typ 2-Diabetes – der ja von den Ursachen und der Population her ein völlig anderes Krankheitsbild darstellt – ebenfalls der auslösende Faktor sein soll. Es ist ja oft so: Wenn etwas wirklich Neues kommt, braucht es Zeit, bis es

allgemein akzeptiert wird. Einerseits musste man sich auf das Neue einlassen und Vorurteile abbauen, andererseits gibt es auch in der Forschung immer eine gewisse Konkurrenz, und wir sind mit unseren Forschungsarbeiten zu verschiedenen Leuten in Konkurrenz getreten. Dennoch hat die Mehrheit unserer Kollegen unsere Erkenntnisse relativ rasch akzeptiert, und inzwischen gibt es darüber keine Diskussionen mehr – der Entzündungsaspekt des Typ-2-Diabetes ist heute eine allgemein anerkannte Tatsache.

**Welche Konsequenzen hatte diese Erkenntnis für die Therapie? Sie waren ja vor einigen Jahren bereits optimistisch, dass sich Typ-2-Diabetes in Zukunft besser behandeln oder sogar heilen liesse – wie sehen die Aussichten dafür heute aus?**

Nachdem wir experimentell haben nachweisen können, dass Entzündungsmediatoren wie Zytokine – und hier insbesondere Interleukin 1 (IL-1) – zur Schädigung der durch den metabolischen Stress überbeanspruchten Betazellen führen, haben wir 2007 eine allererste klinische Pilotstudie mit einem damals bereits gegen rheumatoide Arthritis zugelassenen IL-1-Antagonisten durchgeführt und so getestet, ob sich die Krankheit damit ursächlich behandeln lassen würde. Die Patienten haben die Substanz 3 Monate lang täglich injiziert, danach wurde die Behandlung abgebrochen. Wir konnten damit eine nachhaltige Senkung der Entzündung erzielen, die noch 9 Monate später nachweisbar war. Parallel dazu konnten wir eine nachhaltige Reduktion des Blutzuckerspiegels beobachten. Das Konzept hat funktioniert – ich bin also nach wie vor optimistisch!

Danach haben wir etwas Zeit verloren, da die Sicherheitsanforderungen für neue Antidiabetika seit meiner damaligen Beurteilung verschärft wurden, nachdem einige Antidiabetika zu kardiovaskulären Nebenwirkungen geführt hatten. Inzwischen verlangt die FDA, dass neue Zulassungsstudien auch die Sicherheit des Wirkstoffs sowie die Reduktion diabetischer Komplikationen belegen müssen, was eine sehr lange Studiendauer und eine grosse Studienpopulation verlangt, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Jetzt ist unsere Studie mit 10000 Probanden in Phase 3. Nach Abschluss der ersten Phase wird jetzt die Medikation eingestellt, und es folgt ein 6-monatiges Follow-up. Dann wird der Code gebrochen und alles analysiert. Die ersten Ergebnisse werden erst gegen Ende dieses Jahres vorliegen. Studienmedikation ist ebenfalls ein IL-1-Antikörper, den die Patienten über mehrere Monate jeden 3. Monat injiziert haben.

Was wir bei dieser Studie besonders im Fokus haben, ist, ob wir mit der Therapie möglicherweise verhindern können, dass der Typ-2-Diabetes überhaupt ausbricht. 40 Prozent der

### Mit Salicylsäure gegen Diabetes mellitus

Bereits vor über 100 Jahren gab es einen ersten Hinweis, dass Typ-2-Diabetes mit einem entzündlichen Geschehen in Zusammenhang stehen könnte. Eine Publikation in der 24. Ausgabe der «Berliner Klinischen Wochenschrift» im Jahr 1876 berichtete damals über den erfolgreichen Einsatz von Salicylsäure bei Diabetes mellitus (Abbildung). Zwar



hatten die Patienten aufgrund der nach heutigem Kenntnisstand kriminell hohen Dosen unter allerlei Nebenwirkungen zu leiden, aber die Therapie hat angeschlagen.

jetzigen Studienteilnehmer hatten vor Studienbeginn noch keinen Diabetes, 20 Prozent einen Prädiabetes, und bei 40 Prozent war die Krankheit ausgebrochen. Und wir werden jetzt sehen, wie sich die Behandlung auf den Ausbruch der Erkrankung auswirkt und/oder ob und wie lang sich die Krankheit durch die Therapie gegebenenfalls verhindern oder hinauszögern lässt.

Was die mögliche Heilung betrifft, die Sie angesprochen haben, so kann man bei Diabetes zumindest theoretisch über Heilung reden, aber es ist wie bei anderen Erkrankungen wie HIV beispielsweise – wer sich erneut infiziert, wird wieder krank werden. Auf den Diabetes bezogen heisst das: Wenn jemand übergewichtig ist und abnimmt, ist er dadurch allein nicht zwingend vor Diabetes geschützt; wenn man dann aber zusätzlich – und das ist unsere Hoffnung – die Aktivitäten des IL-1 stoppt und die Erkrankung damit verhindern kann, könnte der Patient sogar geheilt sein. Das wäre das Ideal-szenario. Aber – und das will ich ausdrücklich betonen: Wer weiterhin ungesund lebt, dem nützt auch diese Behandlung nichts! Es ist, als würde man sich wieder aufs Neue infizieren. Die notwendige Lifestyleänderung werden wir durch eine Spritze nicht ersetzen können.

**Das heisst, es braucht immer noch ein gewisses Mass an Eigenverantwortung?**

Eigenverantwortung ist für mich ein zu moralisierender Begriff. Adipositas ist ein komplexes Krankheitsbild. Es ist nicht so, dass diese Patienten einen schwach ausgeprägten Willen haben, aber es gibt genetische Veranlagungen, es gibt eine Lebensmittel- und Getränkeindustrie, die ihre Produkte möglichst gut verkaufen will und sie entsprechend bewirbt, und es gibt unter ihnen auch Menschen, die ihre psychischen Probleme durch Essen kompensieren und sich so etwas Gutes tun wollen. Aber wenn man es tatsächlich schafft, abzuneh-

men und gesund zu leben, dann – und davon bin ich überzeugt – hat man tatsächlich eine Chance auf Heilung.

**Reicht die Anti-IL-1-Therapie allein aus, oder ist gegebenenfalls eine Kombination mit einem der verfügbaren Antidiabetika erforderlich?**

Das lässt sich jetzt noch nicht sagen. Zunächst müssen wir die Studienergebnisse abwarten und sehen, ob sich ein Nachweis für die Wirksamkeit des Anti-IL-1 ergibt. Sollte das so sein, dann wird das Medikament zugelassen – vermutlich in Kombination mit anderen Antidiabetika. Dann wird es Folgestudien brauchen, damit wir wissen, wie lange die Wirkung anhält. Meine Prognose ist, dass jemand, der seinen Lebensstil hinsichtlich Bewegung und Ernährung im Griff hat, durch Anti-IL-1 ausreichend geschützt ist. Falls das nicht der Fall sein sollte, könnte etwa die zusätzliche Gabe eines GLP-1-Analogons dabei helfen, das Gewicht besser zu kontrollieren.

## «Die beim Typ-2-Diabetes notwendige Lifestyleänderung werden wir durch eine Spritze nicht ersetzen können.»

**Könnten Sie sich vorstellen, dass die Insulintherapie für Typ-2-Diabetiker dann möglicherweise überflüssig werden könnte?**

Das ist sehr optimistisch – aber, wer weiss? Anti-IL-1 hat tatsächlich den Vorteil, dass es das erste Therapeutikum ist, das in die Pathophysiologie dieser Krankheit eingreift und in diesem Sinne machen wir damit die Betazelle gesünder. So hört sie zum Beispiel auf, Insulin zu produzieren, wenn der Blutzuckerspiegel sinkt, und es kommt dennoch zu keiner Unterzuckerung. Das haben wir bereits bewiesen.

**Haben Sie schon erste Erkenntnisse, wie sich diese Antikörpertherapie auf die kardiovaskulären oder ophthalmologischen Folgeerkrankungen des Diabetes auswirken könnte?**

Die kardiovaskulären Auswirkungen der Behandlung lassen sich erst nach Beendigung der Studie beurteilen. Zu den Einschlusskriterien der Studienteilnehmer gehörte neben erhöhten Entzündungswerten auch ein hohes Herz-Kreislauf-Risiko. Was die ophthalmologischen Komplikationen betrifft, so zeigten sich erste ermutigende Effekte kürzlich in einer kleinen Studie; in einer weiteren Studie werden derzeit auch die Auswirkungen auf die Niere untersucht. Das ist das Attraktive dieser Behandlung: Nicht nur die Insulinresistenz und die Hyperglykämie, sondern auch die Komplikationen

des metabolischen Syndroms scheinen darauf anzusprechen.

**Das heisst, der gesamte Organismus des Diabetikers würde von dieser Therapie profitieren. Das klingt, als ob der Typ-2-Diabetes damit möglicherweise einen Teil seines Schreckens verlieren könnte?**

Genau das erhoffen wir uns.

**In Ihrer jüngsten Publikation (Nat Immunol 2017; 18 [3]: 283–292) berichten Sie erstaunlicherweise, dass durch Makrophagen nach einer Mahlzeit im Verdauungstrakt produziertes IL-1-beta die Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse stimuliert. Was lässt sich daraus ableiten?**

Dieses Ergebnis hat auch uns erstaunt. Wir haben Mäusen IL-1-beta gespritzt und plötzlich festgestellt, dass sie danach viel mehr Insulin freisetzen. Das zeigt, dass IL-1-beta in der Lage ist, die Insulinfreisetzung zu stimulieren. Unsere Arbeitshypothese ist, dass das ganze

insulinproduzierende System zum Beispiel durch ein Überangebot an Nahrung chronisch überaktiv wird und dadurch zu viel Insulin produziert. Wird IL-1 antagonisiert, lässt

sich das Ganze wieder beruhigen. Man behindert zwar kurzfristig die Insulinsekretion, aber dadurch verhindert man diese Hyperaktivität und damit auch die Erschöpfung der Betazellen und somit ihre Apoptose. Der Grund für die Apoptose ist unserer Ansicht nach, dass die Betazellen durch die andauernde Stimulation zur Insulinproduktion in einen nahezu tödlichen Stress geraten, bis nichts mehr geht. Wir schonen also ein durch Fehl- oder Überernährung überaktiviertes System und verschaffen ihm somit die nötige Erholung, damit es im Bedarfsfall wieder leistungsfähig ist.

**Übergewicht und Adipositas in den Griff zu bekommen, ist bekanntlich alles andere als einfach. Was ist für Sie im Umgang mit Ihren diabetischen Patienten besonders wichtig?**

Übergewicht ist eines der zentralen Gesundheitsprobleme unserer Zeit, wobei ich mich hier gegen zu stark vereinfachende Erklärungen wehre. Aus meinen Erfahrungen im Umgang mit den Patienten weiss ich, dass dieses Problem sehr komplex ist und viele Ursachen hat, angefangen bei psychosozialen Faktoren, mangelnder Bewegung und der bereits genannten Fehl- und Überernährung, bis hin zu einer genetischen Disposition. Letzteres ist zwar durchaus ein gewichtiger Faktor, darf jedoch keine Ausrede für eine ungesunde Lebensweise sein. Jeder Mensch sollte sich vielmehr darum bemühen, gesund zu leben. Um das zu erreichen, sind Life-

stylemediationen im Rahmen der ärztlichen Behandlung von Diabetespatienten unerlässlich, was von unserem Gesundheitswesen aber leider nicht immer genügend honoriert wird. Und wenn ich Lifestylemediation sage, geht es nicht nur darum, die Patienten zu mehr Bewegung zu animieren, sondern auch darum, einem Patienten, dem es psychisch nicht gut geht, dabei zu helfen, seine Probleme nicht durch Essen zu kompensieren. Das ist oft schwierig und braucht Zeit, die man sich nehmen muss. Jemand, der Diabetes hat, muss oft sein ganzes Leben auf den Kopf stellen, und ihn als Arzt dabei zu unterstützen, ist häufig schwieriger als das Verschreiben von Medikamenten, das zudem oft besser honoriert wird. Die Devise muss sein, qualitativ besser, aber quantita-

tiv weniger zu essen. Wer das System nämlich permanent überlastet, altert schneller.

***Vielen Dank für das interessante Gespräch!***

**X**

**Literatur:**

- Donath MY, Mädler K, Sergeev P, Dyntar D et al.: Typ-2-Diabetes: ein Versagen der pankreatischen  $\beta$ -Zellen. Schweiz Med Forum 2003; 6: 137–139.
- Donath MY: Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. Nat Rev Drug Discov 2014; 13 (6): 465–476.
- Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G: Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and its Vascular Complications. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 2: S244–52.
- Donath MY: Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. Diabetologia 2016; 59 (4): 679–682.
- Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S et al.: Postprandial macrophage-derived IL-1 $\beta$  stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. Nat Immunol 2017; 17 (3): 283–292.