

Differenzierung von Subgruppen in der Diabetologie

Positionspapier der Kommission Epidemiologie und Versorgungsforschung der DDG

Wolfgang Rathmann, Andreas Fritsche, Christian Herder, Reinhard Holl, Andrea Icks, Matthias Kalthener, Christa Scheidt-Nave, Matthias Schulze im Namen der Kommission Epidemiologie und Versorgungsforschung

Biometrische Beratung: Prof. Dr. Oliver Kuß, Düsseldorf

1. Hintergrund

Seit mehr als 100 Jahren wird Diabetes anhand von Glukosemessungen diagnostiziert [1]. Im Jahr 1936 wurde erstmals von Wilhelm Falta eine Einteilung in „insulinsensitiven“ und „nicht insulinsensitiven“ Diabetes vorgeschlagen [2]. Die aktuelle Klassifikation des Diabetes in Typ-1- und Typ-2-Diabetes wurde 1979 von einer Arbeitsgruppe der amerikanischen Diabetesgesellschaft vorgeschlagen und später von der WHO übernommen [3].

In 2018 führte eine schwedische Arbeitsgruppe eine Analyse durch, die zu einer Unterteilung des Diabetes in fünf Subgruppen führte [4]. Anhand von sechs Faktoren (Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, GADA; Alter bei Diagnosestellung; Body Mass Index; HbA1c; C-Peptidmessung und Glukose [HOMA-Modell] zur Schätzung der Betazellfunktion und Insulinresistenz) wurden 8.980 schwedische Patienten mit einem neu diagnostizierten Diabetes anhand von Cluster-Analysen in 5 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 (7% der Studienkohorte): schwerer autoimmuner Diabetes (severe autoimmune diabetes [SAID]) mit frühem Krankheitsbeginn, niedrigem BMI, Insulinmangel, Vorliegen von GADA und schwieriger metabolischer Einstellung;

Gruppe 2 (18%): schwerer Insulinmangel-Diabetes (severe insulin-deficient diabetes [SIDD]). Patienten sind GADA-negativ, entsprechen aber ansonsten Gruppe 1: niedriges Manifestationsalter, niedriger BMI, geringe Insulinsekretion und schlechte metabolische Kontrolle;

Gruppe 3 (15%): schwerer insulinresistenter Diabetes (severe insulin-resistant diabetes [SIRD]): ausgeprägte Insulinresistenz und hoher BMI;

Gruppe 4 (22%): leichter adipositasbedingter Diabetes (mild obesity-related diabetes [MOD]). Diese Gruppe ist durch Adipositas charakterisiert (ohne ausgeprägte Insulinresistenz);

Gruppe 5 (39%): leichter altersbedingter Diabetes (mild age-related diabetes [MARD]). Patienten sind älter als in den anderen Gruppen, haben aber ähnlich wie Gruppe 4 nur eine leichte Stoffwechselstörung.

Die Cluster unterschieden sich in der angewandten glukosesenkenden Therapie. Patienten in Gruppe 3 (SIDD) wurden z.B. früher mit Insulin behandelt [4]. Die 5 Subgruppen unterschieden sich auch im Komplikationsrisiko [4]. So hatten beispielweise Patienten in Gruppe 3 (SIRD; stärkste Insulinresistenz) ein höheres Risiko für diabetische Nierenerkrankung. Das SIDD-Cluster wies ein erhöhtes Risiko für Retinopathie auf [4].

Die Ergebnisse der schwedischen Cluster-Analyse konnten in der prospektiven Deutschen Diabetes-Studie (German Diabetes Study; GDS) repliziert werden [5]. Basierend auf dem Cluster-Algorithmus konnten vergleichbare Subtypen identifiziert werden: SAID: 22%, SIDD: 3%, SIRD: 11%, MOD: 29%, MARD: 35% [5]. Die höhere SAID Prävalenz (22% vs. 7%) ist durch das Design der GDS (Sampling von neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes) bedingt.

Die Auswertungen zeigten ferner, dass zwei Subtypen ein hohes Risiko für Komplikationen aufwiesen. Das höchste Risiko, eine nichtalkoholische Fettleber zu entwickeln, trat beim Cluster des „schweren insulinresistenten Diabetes“ (SIRD) auf. Für eine diabetische Neuropathie lag das höchste Risiko beim Subtyp „schwerer insulindefizitärer Diabetes“ (SIDD) [5].

2. Zielsetzungen des Positionspapiers

- Bestandsaufnahme hinsichtlich der Versorgungsrelevanz der vorliegenden Daten zur Differenzierung von Subgruppen
- Benennung von Forschungslücken, weiterer Bedarf an Studiendaten

3. Versorgungsrelevanz der Differenzierung von Subgruppen des Diabetes

- Eine wichtige Frage vor einer möglichen Übernahme der Subgruppen in die Routineversorgung ist die der **Reproduzierbarkeit** der Ergebnisse. Ob sich diese Clustereinteilung aus selektiven Studien auch auf eine bevölkerungsrepräsentative Diabetespopulation übertragen lässt, ist offen. Ob dort dieselben Unterschiede bezüglich Folgeerkrankungen zu finden sind, ist ebenfalls ungeklärt.
- Vor Anwendung der Subgruppen in der diabetologischen Grundversorgung sollte deren **Praktikabilität** evaluiert werden. So ist die Schätzung der Insulinsekretion bzw. -sensitivität in der schwedischen Studie C-Peptid-basiert. Dieser Parameter wird in den meisten (allgemeinärztlichen) Praxen derzeit nicht erhoben, ist aber für die Clustereinteilung erforderlich. Bei Hausärzten müssten eine Nüchtern-Blutentnahme (Glukose, C-Peptid) erfolgen und Antikörper (GADA) gemessen werden. Beides ist häufig nicht vorhanden, oft liegt als einziger diagnostischer Test nur ein HbA1c im diabetischen Bereich vor. Die Gefahr besteht, dass am Ende aus organisatorischen und finanziellen Gründen eine große Gruppe „nicht-klassifizierter“ Diabetespatienten überbleibt, was keinen Fortschritt darstellt.
- Entscheidend ist, ob die Cluster eine bessere Prädiktion für das **Risiko von Folgeerkrankungen** erlauben. Innerhalb der Cluster 3 bis 5 unterschieden sich die demographischen Variablen deutlich, wie z.B. das Diagnosealter (und damit das Manifestationsalter). Daten aus dem schwedischen Diabetesregister zeigen, dass das Alter bei Diagnosestellung einen starken Einfluss auf die Prognose (Mortalität) hat [6]. Möglicherweise erklärt das in der Praxis leicht zu erfassende Manifestationsalter ebenso gut unterschiedliche Komplikationsrisiken wie die Cluster. Neben den für die Clusterdifferenzierung notwendigen Variablen sind auch alternative Parameter, die in der Grundversorgung verfügbar sind, für die Prädiktion geeignet. Die glomeruläre Filtrationsrate war z.B. ein besserer Prädiktor für das Auftreten einer Nephropathie als die Cluster [7].
- Schließlich ist entscheidend, ob sich aus der Identifizierung der Cluster Rückschlüsse für die **Diabetestherapie** in der diabetologischen Grundversorgung ergeben. Unterschiede in der

angewandten glukosesenkenden Behandlung scheinen zwischen den Clustern zu bestehen [4], allerdings ist unklar, ob eine frühere Differenzierung und cluster-spezifische Therapie das Komplikationsrisiko senken kann.

4. Forschungslücken zu Subgruppen des Diabetes

Genetisch definierte Cluster

Es gibt derzeit zahlreiche bekannte **Genvarianten** ($n > 400$), die zum Erkrankungsrisiko des Typ-2-Diabetes beitragen. Es gibt Ansätze, die Heterogenität des Diabetes durch genetisch definierte Subgruppen zu erklären [8]. Die Übereinstimmung dieser genetisch definierten Cluster mit den schwedischen Subgruppen und ein Vergleich ihrer klinischen Relevanz sind erforderlich.

Persistenz der Cluster

Während genetische Faktoren konstant sind, können sich die Variablen aus der schwedischen Cluster-Analyse mit der Progression und Behandlung des Diabetes verändern. Die **Persistenz** der Personen in den jeweiligen Cluster-Gruppen im Verlauf des Diabetes ist weitgehend unklar, ebenso der Einfluss der glukosesenkenden Therapie auf die Clusterzuteilung. Erste Daten aus der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) zeigen, dass die Reproduzierbarkeit der Cluster nach 5 Jahren nur bei 77% liegt [5].

Stetige Variablen und alternative Prädiktoren vs. Cluster

Jede Kategorisierung in Cluster stellt eine Vergrößerung der verfügbaren Information dar. Dementsprechend sind die Merkmale, die in die Clusterbildung eingehen, wenn sie auf stetigem Niveau vorliegen, den Clustern hinsichtlich ihrer **Aussagefähigkeit** überlegen. Eine Reanalyse der ADOPT- und RECORD-Studien zeigte zunächst eine gute Reproduzierbarkeit der 5 Cluster [7]. Stetige Risikofaktoren waren den Clustern hinsichtlich der Prädiktion der Diabetes-Progression ebenbürtig oder überlegen: das Alter bei Diagnosestellung war bezüglich der Prognose des HbA1c-Verlaufs vergleichbar mit der Clustereinteilung [7]. Stetige Variablen waren auch aussagefähiger als die Cluster hinsichtlich des Ansprechens auf einen Glukosesenker [7]. Weiterhin sind Studien dringend erforderlich, die die prognostische Aussagefähigkeit der vorgeschlagenen Cluster mit den in der Praxis verfügbaren einfachen Risikofaktoren vergleichen. Hierzu zählen auch multivariable Risikoscores, die eine Prädiktion des Komplikationsrisikos erlauben.

Reproduzierbarkeit in ethnischen Gruppen

Unklar ist, ob die Reproduzierbarkeit der Subgruppen in verschiedenen **ethnischen Populationen** gegeben ist. Diabetes-Phänotypen in Süd- und Ostasien sowie Afrika sind anders als in Europa oder den USA [9]. Die genetischen und pathophysiologischen Ursachen des Diabetes in diesen ethnischen Populationen sind bisher noch nicht ausreichend erforscht und die Übertragbarkeit der Subgruppen daher fraglich.

Randomisierte Interventionsstudien

Schließlich sollten randomisierte klinische **Interventionsstudien** durchgeführt werden. Diese müssen untersuchen, ob die Definition der Cluster und eine clusterspezifische Therapie (z.B. frühe Insulintherapie bei SIDD oder frühe renoprotektive Therapie bei SIRT) der aktuellen Therapie auf Basis der gültigen Leitlinien überlegen sind.

5. Fazit

Diabetes mellitus ist eine heterogene Krankheitsgruppe. Im Interesse einer verbesserten Diabetesversorgung und Vermeidung von Über-, Unter-, Fehlversorgung eröffnen die vorliegenden Clusteranalysen mit den daraus resultierenden Subgruppen neue wichtige Forschungsperspektiven. Die vorliegende Evidenz zu Behandlungskonsequenzen und vor allem zur Praktikabilität in der Umsetzung ist derzeit unzureichend für die Aufnahme in Leitlinienempfehlungen.

Referenzen

- [1] Prasad RB, Groop L. Precision medicine in type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2019;285:40-8
- [2] Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulininsensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;4:119–52.
- [3] Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979;28:1039–57.
- [4] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spéjel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:361-9.
- [5] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, Bódis K, Markgraf DF, Burkart V, Müssig K, Hwang JH, Asplund O, Groop L, Ahlqvist E, Seissler J, Nawroth P, Kopf S, Schmid SM, Stumvoll M, Pfeiffer AFH, Kabisch S, Tselmin S, Häring HU, Ziegler D, Kuss O, Szendroedi J, Roden M; German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:684-94.
- [6] Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:1720-32.
- [7] Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:442-51.
- [8] Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J; Christopher D. Anderson on behalf of METASTROKE and the ISGC, Boehnke M, Laakso M, Atzmon G, Glaser B, Mercader JM, Gaulton K, Flannick J, Getz G, Florez JC. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med.* 2018;15:e1002654.
- [9] Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia.* 2019;62:1107-12

Appendix

Zur Erstellung des Positionspapiers wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Datenbank Medline wurde anhand der folgenden Angaben durchsucht:

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to September 09, 2019>

Search Strategy (Search Date: 10.09.2019):

- 1 diabetes mellitus/ (113311)
- 2 Diabetes complications/ (41138)
- 3 (type adj3 diabet*).ti,ab. (178169)
- 4 or/1-3 (309467)
- 5 disease progression/ (152439)
- 6 progression.ti,ab. (483645)

- 7 or/5-6 (557331)
- 8 cluster analysis/ (59732)
- 9 cluster* analys?s.ab. (25511)
- 10 cluster*.ab. (331988)
- 11 or/8-10 (360648)
- 12 precision medicine.ab. (5287)
- 13 subgroup*.ti,ab. (212811)
- 14 risk factors/ (781669)
- 15 or/7,12-14 (1488587)
- 16 and/4,11,15 (1190)
- 17 limit 16 to yr=2018-Current (103)

Insgesamt konnten 103 Publikationen identifiziert werden.

Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 9 relevante Publikationen identifiziert.

Vorbereitet für den Vorstand der DDG

Stand 12.11.2019