



# Stammzelltherapie bei Diabetes mellitus - Fakt oder Fiktion?

Liebe Kolleginnen,  
liebe Kollegen!

Mit dem Begriff **Diabetes mellitus** werden verschiedene Stoffwechselerkrankungen bezeichnet, die zu erhöhten Blutzuckerwerten führen. In Deutschland leben etwa sechs Millionen Diabetiker und Schätzungen zufolge kommt es jedes Jahr zu rund 15.000 Neuerkrankungen. Grundsätzlich unterscheidet man zwei pathogenetisch sehr unterschiedliche Diabetesformen: den **Typ-I-Diabetes** („Insulin-dependent Diabetes mellitus“ bzw. IDDM) und den **Typ-II-Diabetes** („Noninsulin-dependent Diabetes mellitus“ bzw. NIDDM).

Etwa 4 % der Erkrankten ( $\approx$  220.000 Patienten) sind **Typ-1-Diabetiker**. Ihre Erkrankung ist durch einen Untergang der B-Zellen (Inselzellen) des Pankreas und dem daraus folgenden Insulinmangel gekennzeichnet. Der Typ-I-Diabetes ist eine T-Zell-vermittelte **Autoimmunerkrankung**, die zu einer Zerstörung der Inselzellen des Pankreas führt und mit dem Auftreten von **Inselzellantikörpern** im Plasma einhergeht. Diese Autoimmunreaktion beginnt etwa 3 bis 5 Jahre vor der Erstdiagnose mittels Nachweis der Hyperglykämie (auch Inselzellantikörper) und setzt sich danach weiter fort. Möglicherweise können Virusinfektionen immunpathologische Prozesse mit toxischen Auswirkungen auf die Inselzellen stimulieren. Auch die pathogenetische Bedeutung toxischer Umweltfaktoren wird diskutiert. Der Typ-I-Diabetes hat ebenfalls eine nachweisbare genetische Komponente. Der häufigste Zeitpunkt der Erstmanifestation ist das 13. Lebensjahr (juvener Diabetes). Die Entwicklung zum manifesten Typ-I-Diabetes verläuft relativ rasch. Die Therapie der Wahl ist die **Insulinsubstitution**.

Im Gegensatz dazu ist der **Typ-II-Diabetes** (auch Altersdiabetes) durch eine **Insulinresistenz** (z. B. im Skelettmuskel) verbunden mit einer **Hyperinsulinämie** gekennzeichnet, während **Inselzellantikörper** fehlen. Auch die Kinetik der Insulinsekretion ist deutlich verändert (verzögerter Gipfel, längere Verweildauer). Sehr häufig bestehen gleichzeitig weitere Stoffwechselstörungen wie Hyperlipidämie und Hyperurikämie sowie Adipositas und Hypertonie (**metabolisches Syndrom**). Mit Ausnahme von Sonderformen wie dem **MODY-Diabetes** („Maturity Onset Diabetes of the Young“) tritt die Erkrankung erst jenseits des 40. Lebensjahres auf. Ungesunde Lebensweise mit zu fetter und zu hochkalorischer Ernährung sowie Bewegungsmangel gelten als entscheidende Risikofaktoren. Die Hyperinsulinämie fördert nicht nur das Hungergefühl und damit die Entwicklung und Verschlimmerung der Adipositas, sondern auch die Insulinresistenz (u.a. Verminderung

der Insulinrezeptoren). Somit kommt es so lange zu einer weiteren Steigerung der Insulinausschüttung, bis die Kapazität der Inselzellen überschritten ist und die endogene Insulinproduktion versiegt. Dementsprechend besteht die Therapie der Wahl aus mehreren Bausteinen, die sich am Verlauf der Erkrankung orientieren. Grundsätzlich gilt die **Gewichtsnormalisierung** als wichtigste Maßnahme. Hinzu kommen nach der Manifestation:

- Wirkstoffe zur Verbesserung der Insulinresistenz (Metformin, Glucophage® u.a.),
- Wirkstoffe zur Verminderung der Glukoseresorption (Acarbose, Glucobay®),
- Wirkstoffe zur Verbesserung der Insulinausschüttung (z.B. Glibenclamid, Euglucon® u.a.),
- Insulinsubstitution

## *Konsequente und intensive Einstellung des Blutzuckers reicht nicht aus!*

Obwohl für die verschiedenen Typen des Diabetes wirksame Therapien vorhanden sind (s.o.), ist die Lebensdauer von Patienten mit Diabetes immer noch deutlich geringer als die von Nichtdiabetikern. Dabei sind die meisten Todesfälle bei Diabetikern (wie bei Nichtdiabetikern) kardiovaskulärer Ursache. Nach Ergebnissen der UKPDS 33 Studie (Lancet 1998;352(9131):837-53) führt die intensive und konsequente **Einstellung des Blutzuckers** (Hämoglobin A1c [HbA1c] auf  $\leq$ 7%) zwar zu einer deutlichen Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen wie Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie und diabetischem Fuß, jedoch bleiben makrovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheit (Herzinfarkt), ischämischer Hirninfarkt (Schlaganfall) und periphere arterielle Verschlusskrankheit nahezu unbeeinflusst. Die Todesfallrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen lässt sich auch bei Diabetikern mit intensiv eingestelltem Blutzucker (HbA1c  $<$ 7%) durch eine konsequente Therapie der entsprechenden **Risikofaktoren** senken, wie am Beispiel der Hypertonie bereits vor 6 Jahren gezeigt wurde (UKPDS 38, BMJ 1999;318(7175):29).

In dieser Studie kam es gleichzeitig zu einer bedeutsamen Senkung des Risikos von Herzinsuffizienz und mikrovaskulären Erkrankungen. Diese Ergebnisse der Studie sind auch deshalb bemerkenswert, weil der Blutdruck selbst in der intensiv therapierten Gruppe nach heutigen Maßstäben immer noch zu hoch war (144/82 mmHg intensiv behandelt vs. 154/87 mmHg normal behandelt). Deshalb ist es unbedingt erforderlich, darauf zu achten, dass bei Diabetikern alle Begleiterkrankungen ausreichend und sicher therapiert werden.



EIN BERICHT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



## Neue Therapieformen

Es versteht sich von selbst, dass auch eine noch so intensive und genaue Substitution mit Insulin die natürlichen Regelkreise des Körpers nicht ersetzen kann. Neben der immer noch unzureichenden Ausnutzung vorhandener Therapieoptionen ist auch diese grundsätzliche Schwierigkeit ein wichtiger Faktor für die erhöhte Sterblichkeit von Diabetikern. Daher erscheint es folgerichtig zu versuchen, die endogene Insulinsekretion wiederherzustellen bzw. zu erhalten. Tatsächlich geben eine Reihe von innovativen Forschungsansätzen der letzten Jahre zu der Hoffnung Anlass, dass Diabetes in nicht allzu ferner Zukunft geheilt werden könnte. In diesem Zusammenhang erscheinen zwei Verfahren von Bedeutung, die **Antikörpertherapie** und die **Stammzelltherapie**.

Obwohl die unten näher beschriebenen stammzellbasierten Therapieverfahren das größte Zukunftspotenzial aufweisen und eine Heilung ermöglichen könnten, haben sie bislang keinen Eingang in die Klinik gefunden. Im Gegensatz dazu ist kürzlich eine klinische Studie publiziert worden, bei welcher die einmalige 14-tägige Gabe eines modifizierten monoklonalen T-Zell CD3-Antikörpers [hOKT3γ1(Ala-Ala)] bei Erstdiagnose die rasche Progression des Untergangs der Inselzellen deutlich verzögerte (N Engl J Med. 2002;346(22):1692-8). Die Wirkung des Antikörpers beruht darauf, dass er die T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion bei Diabetes vermindert. Nach einem Jahr wiesen 10 von 12 Behandelten, dagegen aber nur 3 von 12 NichtBehandelten eine Aufrechterhaltung oder gar Besserung der Insulinsekretion auf. Weitere Studien zur Dauer und Reproduzierbarkeit der Wirkung müssen zeigen, ob diese Therapie eine Zukunft hat.

## Stammzellen

Unter dem Begriff Stammzellen versteht man nicht-spezialisierte Zellen, die die Fähigkeit haben, sich in verschiedene Zelltypen (z.B. Herz-, Nerven-, Blut-, Muskel- und Knorpelzellen) zu entwickeln. Diese Fähigkeit nennt man **Pluripotenz**. Sie können sich teilen, ohne ihre Pluripotenz zu verlieren, sich aber auch in spezialisierte, organspezifische Zellen differenzieren. Man unterscheidet je nach Herkunft zwischen **embryonalen** und **adulten** Stammzellen. Dieser Unterschied macht auch den Kernpunkt der Ethikdebatte aus, denn humane embryonale Stammzellen kann man nur aus humanen Embryonen gewinnen (**Abbildung 1**).

Dagegen kommen adulte Stammzellen in Knochenmark, Blut oder Fettgewebe vor und können daraus angereichert und kultiviert werden. Auch wenn die Differenzierungspotenz adulter Stammzellen geringer eingeschätzt wird als die embryonalen Ursprungs, lassen sich auch solche Zellen in spezialisierte Zellen überführen. Sowohl bei embryonalen als auch bei adulten Stammzellen kommt der Erforschung jener Faktoren eine wesentliche Rolle zu, die den spezifischen Differenzierungsprozess auslösen und steuern. Genau hier liegt im Moment die Schwierigkeit der medizinischen Nutzung von Stammzellen, z. B. für die Wiederherstellung von Organfunktionen. Dies gilt auch für den Diabetes.



## Fakt und Fiktion

Die bisherigen Strategien zur Nutzung von Stammzellen für die Regeneration der Inselzellen und damit der natürlichen Insulinsekretion lassen sich grob in 3 Verfahren unterteilen:

- Differenzierung embryonaler Stammzellen bis zur glukoseabhängigen Insulinproduktion
- Differenzierung adulter Stammzellen bis zur glukoseabhängigen Insulinproduktion
- Aktivierung pankreatischer Inselzell-Vorläuferzellen (Progenietorzellen)

**Fakt** ist, dass die Stammzelltechnik ungeahnte Möglichkeiten der Diabetesbehandlung eröffnen könnte und dass bisherige tierexperimentelle Untersuchungen bereits ermutigende Ergebnisse geliefert haben (Lancet 2004;364:203-05). Leider ist die medizinische Nutzung dieser Ergebnisse noch **Fiktion**, denn keines der genannten Verfahren ist derzeit bis zum zuckerkranken Patienten vorgedrungen. Eine Reihe von Problemen wie Antigenität, Überlebenszeit im Organismus und Erhaltung des Status der Differenzierung addieren sich zum Grundproblem der richtigen Technik zur Differenzierung der Stammzellen. Selbst wenn es gelungen ist, entsprechende Stammzellen herzustellen bzw. Progenietorzellen aus dem Pankreas zu aktivieren, bleibt das Problem der Autoimmunreaktion, die vermutlich auch die neuen Inselzellen angreifen und zerstören würde. Außerdem ist nicht geklärt, ob sich transplantierte modifizierte Stammzellen in unerwünschter Weise im Körper entwickeln könnten.

## Fazit

Die Therapie des Diabetes mellitus erfordert nicht nur eine Insulinsubstitution, sondern auch die konsequente Behandlung aller Begleiterkrankungen wie z.B. Hyperlipidämien und Hypertonie. Sie bleibt bislang palliativ. Dagegen könnten sich aus den verschiedenen Ansätzen der Stammzelltherapie Heilungschancen ergeben. Ermutigende tierexperimentelle Untersuchungen liegen bereits vor. Erste positive klinische Ergebnisse hat die Therapie mit einem neuen Antikörper gezeigt, der die Autoimmunreaktion bei Typ-1-Diabetes vermindert.

Herzlichst  
Ihr



Diesen und weitere Artikel finden Sie auch im Internet unter [www.kojda.de](http://www.kojda.de)