

Aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek)

**Diabetes mellitus im Wandel:
Von der Klassifikation zu innovativen Therapieansätzen
- Herausforderungen und Perspektiven -**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin
des Fachbereichs Medizin der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Dr. rer. nat. Alena Welters
aus Münster (Westfalen)

Düsseldorf, März 2025

Für meine Familie

Anmerkung

Diese Habilitationsschrift besteht aus 6 unabhängigen Publikationen, die zwischen den Jahren 2017 und 2024 veröffentlicht wurden

Clinical characteristics and cardiovascular risk profile in children and adolescents with latent autoimmune diabetes: Results from the German/Austrian prospective diabetes follow-up registry (*Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1602-1612)

Welters A, Tittel SR, Reinehr T, Weghuber D, Wiegand S, Karges W, Freiberg C, Meissner T, Schlööt NC, Holl RW.

Long-term trends of BMI and cardiometabolic risk factors among adults with type 1 diabetes: An observational study from the German/Austrian DPV registry (*Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Aug;178:108973)

Welters A, Tittel SR, Laubner K, Laimer M, Tschöpe D, Mader JK, Merger S, Milek S, Kummer S, Holl RW.

Congenital Hyperinsulinism in Humans and Insulin Secretory Dysfunction in Mice Caused by Biallelic *DNAJC3* Variants (*Int J Mol Sci*, 2024 Jan 20;25(2):1270)

Welters A, Nortmann O, Wörmeyer L, Freiberg C, Eberhard D, Bachmann N, Bergmann C, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S.

NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-Current status and future directions (*Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep;19 Suppl 1:95-106)

Welters A, Klüppel C, Mrugala J, Wörmeyer L, Meissner T, Mayatepek E, Heiss C, Eberhard D, Lammert E.

The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan Improves Glucose Homeostasis and Preserves Pancreatic Islets in NOD Mice (*Horm Metab Res*. 2024 Mar;56(3):223-234)

Wörmeyer L, Nortmann O, Hamacher A, Uhlemeyer C, Belgardt B, Eberhard D, Mayatepek E, Meissner T, Lammert E, Welters A

Peripherally active dextromethorphan derivatives lower blood glucose levels by targeting pancreatic islets (*Cell Chem Biol*. 2021 Oct 21;28(10):1474-1488.e7)

Scholz O*, Otter S*, Welters A*, Wörmeyer L, Dolenšek J, Klemen MS, Pohorec V, Eberhard D, Mrugala J, Hamacher A, Koch A, Sanz M, Hoffmann T, Hogeback J, Herebian D, Klöcker N, Piechot A, Mayatepek E, Meissner T, Stožer A, Lammert E.

*Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung und Zielsetzung</i>	1
1.1	<i>Zielsetzung</i>	6
2	<i>Eigene Untersuchungen und Ergebnisse</i>	7
2.1	Klinische Charakteristika und kardiovaskuläres Risikoprofil bei Kindern und Jugendlichen mit latentem autoimmunem Diabetes – Ergebnisse aus dem deutsch-österreichischen DPV-Register	7
2.2	Langzeittrends des BMI und kardiometabolischer Risikofaktoren bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes: eine Beobachtungsstudie aus dem deutsch-österreichischen DPV-Register	10
2.3	Kongenitaler Hyperinsulinismus beim Menschen und gestörte Insulinsekretion bei Mäusen infolge biallelischer <i>DNAJC3</i> Varianten	14
2.4	NMDAR-Antagonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus – aktueller Stand und zukünftige Perspektiven	17
2.5	Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist Dextromethorphan verbessert die Glukosehomöostase und schützt pankreatische Langerhans-Inseln in NOD-Mäusen	21
2.6	Peripher wirksame Dextromethorphan-Derivate senken den Blutzuckerspiegel durch die gezielte Wirkung auf pankreatische Langerhans-Inseln	24
3	<i>Diskussion</i>	28
4	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	34
5	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	36
6	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	37
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	38
8	<i>Danksagung</i>	47

1 Einleitung und Zielsetzung

Diabetes mellitus ist eine der weltweit am häufigsten auftretenden chronischen Stoffwechselerkrankungen (1, 2). Sie ist mit erheblichen individuellen und öffentlichen Gesundheitsbelastungen verbunden und wird durch die Abkürzung "Diabetes" (aus dem Griechischen "diabetes" für "hindurchfließen") und dem Lateinischen "mellitus" (honigsüß) definiert (3, 4). Hierbei handelt es sich jedoch keinesfalls um ein einheitliches Krankheitsbild. Vielmehr stellt der Begriff „Diabetes mellitus“ eine Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe an Stoffwechselerkrankungen dar, die durch unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder, Krankheitsverläufe und Risiken für Folgeerkrankungen gekennzeichnet sind. Die Pathophysiologie ist komplex und umfasst ein breites Spektrum von monogenen Ursachen bis hin zu einem komplexen Zusammenspiel aus bisher nur teilweise verstandenen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Gemeinsames Merkmal aller Diabeteserkrankungen sind die chronisch erhöhten Blutzuckerkonzentrationen (Hyperglykämie), die auf Defiziten in der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder einer Kombination beider Faktoren beruhen. Diabetes mellitus entsteht, wenn die Betazellen des Pankreas nicht in der Lage sind, ausreichende Mengen Insulin entsprechend der vorliegenden Insulinsensitivität zu produzieren (5). Die diagnostischen Herausforderungen, klinischen Charakteristika sowie therapeutischen Optionen einiger besonders seltener Diabeteserkrankungen haben wir untersucht und exemplarisch dargestellt (6-8). Darüber hinaus haben wir uns mit seltenen Störungen der Insulinsekretion befasst, die zwar nicht unmittelbar unter den Begriff des Diabetes mellitus fallen, aber dennoch zentrale Einblicke in die Pathophysiologie insulinabhängiger Stoffwechselerkrankungen ermöglichen (9-13).

Die Erkrankung Diabetes mellitus wird in der Regel in vier Hauptkategorien unterteilt: (I) Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), (II) Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), (III) spezifische Formen wie monogene Diabeteserkrankungen, z. B. „maturity onset diabetes of the young“ (MODY), neonataler Diabetes sowie Erkrankungen des exokrinen Pankreas und (IV) Gestationsdiabetes (14). Allerdings unterliegt die Klassifikation des Diabetes mellitus derzeit einer intensiven wissenschaftlichen Diskussion, da diese traditionelle Einteilung die klinische Heterogenität der Erkrankung nicht adäquat abbildet (15-17). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus dar (18-20).

Dies hat dazu geführt, dass die Diabetesforschung zunehmend darauf abzielt, präzisere Klassifikationssysteme zu entwickeln, die eine verbesserte Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für diabetesbedingte Komplikationen frühzeitig identifizieren. Ziel ist es, über diese Erkenntnisse individualisierte Therapieansätze zu ermöglichen (*precision medicine*) (5). In diesem Zusammenhang stellt die Definition von Subgruppen wie dem „Latent Autoimmune Diabetes in Adults“ (LADA) bzw. dem „Latent Autoimmune Diabetes in Youth“ (LADY), die Merkmale sowohl des T1DM als auch des T2DM aufweisen, eine interessante Konzeptualisierung dar (21-24).

Im Kindes- und Jugendalter ist der T1DM die häufigste Form der Diabeteserkrankung. In Europa entfallen mehr als 90 % aller Diabetesfälle im jungen Erwachsenenalter auf T1DM. In Deutschland lebten im Jahr 2022 schätzungsweise 40.390 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 19 Jahren mit einem T1DM (2, 25). Beim T1DM handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch die selektive Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas gekennzeichnet ist. Dieser Prozess wird durch eine Kombination aus zellvermittelten und humoralen Mechanismen vermittelt. Es kommt zur Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten, gefolgt von der Aktivierung von B-Lymphozyten und der Bildung von Autoantikörpern, die gegen Inselzellantigene wie Insulin, Glutamatdecarboxylase (GADA), Tyrosinphosphatase IA-2 und den Zinktransporter 8 (ZnT8) gerichtet sind. Die charakteristische Infiltration der Pankreasinseln durch Immunzellen (vorwiegend T-Zellen, aber auch B-Lymphozyten und Makrophagen) wird als Insulitis bezeichnet (26). T1DM ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Manifestation durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren beeinflusst wird (27). Inzwischen wurden mehr als 60 genetische Loci identifiziert, die die Krankheitsanfälligkeit für T1DM beeinflussen, darunter solche im HLA-Genbereich (MHC-Region, IDDM1 auf Chromosom 6p21), die die T-Zell-Erkennung und die Immuntoleranz gegenüber körpereigenen und fremden Antigenen beeinflussen, sowie zahlreiche nicht-HLA-Loci, die an Immunreaktionen beteiligt sind (28-30). Klinische Symptome treten typischerweise erst auf, wenn etwa 80 bis 95 Prozent der Betazellen zerstört sind, was zum absoluten Insulinmangel führt und die charakteristischen Symptome des Diabetes hervorruft (31).

Die Standardtherapie der T1DM besteht bis heute in der Verabreichung exogenen Insulins. Diese Praxis ist seit der Entdeckung des Insulins vor über 100 Jahren im Wesentlichen

unverändert geblieben. Obwohl die Entwicklung neuer Insulinanaloga, fortschrittlicher Insulinabgabesysteme und kontinuierlicher Glukosemonitoring-Technologien, allen voran die Systeme zur automatisierten Insulin-Dosierung (AID-Systeme), zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle geführt hat, erreicht nach wie vor die Mehrheit der T1DM-Patienten in allen Altersgruppen das angestrebte HbA1c-Ziel nicht (32-35). Dies trifft insbesondere auf Jugendliche und junge Erwachsene mit T1DM zu (36-38). Darüber hinaus haben Menschen mit T1DM in Abhängigkeit vom Manifestationsalter im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weiterhin eine erhöhte Mortalität und ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. So haben schwedische Registerstudien gezeigt, dass die Diabetesmanifestation vor dem 10. Lebensjahr mit einer verkürzten Lebenserwartung von 17,7 Jahren bei Frauen und 14,2 Jahren bei Männern einhergeht (20).

Ein wesentlicher Nachteil der Insulintherapie ist das damit verbundene Risiko einer Gewichtszunahme, ein Zusammenhang der bereits in der DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)-Studie und der 30 Jahre andauernden EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)-Nachbeobachtungsstudie nachgewiesen wurde (39-43). Übergewicht und Adipositas sind eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, bestimmte Krebsarten sowie T2DM, und sind mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden (44). Bei Menschen mit T1DM erhöht eine begleitende Adipositas das Risiko für Insulinresistenz, Dyslipidämie und kardiovaskuläre Komplikationen (41, 45-48). Das gleichzeitige Auftreten von T1DM und T2DM wird als *double diabetes* bezeichnet (49). Diese Problematik gewinnt angesichts des Anstiegs des Body-Mass-Index (BMI) sowie der hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Erwachsenen mit T1DM zunehmend an Bedeutung (41, 45, 50-55).

Bereits die Ergebnisse der DCCT-Studie zeigten, dass selbst eine geringfügig erhaltene Restfunktion der Betazellen mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einer reduzierten Häufigkeit mikrovaskulärer Komplikationen und einem niedrigeren Risiko für Hypoglykämien verbunden ist (56-58). Eine aktuelle Querschnittsanalyse an 489 Erwachsenen mit T1DM unterstreicht diese Ergebnisse: eine erhaltene Betazellfunktion korreliert mit einer längeren Zeit im Zielbereich (Time-in-Range, TIR), einer geringeren Glukosevariabilität, niedrigeren HbA1c-Werten und einem reduzierten Insulinbedarf (59). Der Erhalt der Betazellfunktion ist daher ein zentrales Ziel der modernen Diabetestherapie. Die aktuelle Diabetesforschung

konzentriert sich auf die Entwicklung von Therapien, die darauf abzielen, die Betazellmasse und -funktion langfristig zu erhalten (60). Dabei macht man sich die Erkenntnis zunutze, dass die Entwicklung eines T1DM mit einer asymptomatischen Phase beginnt, in der bereits eine autoimmune Zerstörung der Betazellen einsetzt. In dieser frühen Phase (Stadium 1) können im Blut von Risikopersonen oft schon Monate bis Jahre vor der klinischen Manifestation Inselzell-Autoantikörper als Marker der Insulinitis nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer fortschreitenden Dysfunktion der Betazellen und Dysglykämie (Stadium 2), die schließlich zur klinischen Manifestation des Diabetes führt (Stadium 3). Das Risiko, an T1DM zu erkranken, korreliert eng mit der Anzahl und dem Zeitpunkt des Auftretens dieser Autoantikörper. Die meisten Kinder (80-90%) mit multiplen Inselautoantikörpern entwickeln innerhalb von 15 Jahren einen manifesten T1DM (Stadium 3), während dies nur bei etwa 15% der Kinder mit nur einem Inselautoantikörper der Fall ist (61). Diese Progression der Diabeteserkrankung eröffnet ein therapeutisches Fenster, in dem betazellprotektive Therapien gezielt eingesetzt werden können, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu verhindern (62). Hierbei scheint der Zeitpunkt der Intervention für den Therapieerfolg entscheidend zu sein. Frühere Studien konzentrierten sich vor allem auf Personen mit neu diagnostiziertem T1DM, deren verbleibende Betazellmasse jedoch oft nicht ausreichte, um klinisch signifikante Verbesserungen zu erzielen. Mit Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper (hOKT3 γ (Ala-Ala)), wurden in den letzten Jahren jedoch bedeutende Fortschritte erzielt (63-65).

Im Rahmen einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Phase-2 Studie konnte gezeigt werden, dass Teplizumab bei Risikopersonen die Progression von einem Stadium 2 zu einem Stadium 3 des T1DM um eine mediane Dauer von fast 3 Jahren verzögert und die endogene C-Peptid-Sekretion als Marker der Betazellfunktion erhalten kann (63). Aktuelle Daten der PROTECT-Studie, die an 61 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt wurde, zeigen zudem, dass Teplizumab auch nach Manifestation des Diabetes (Stadium 3) die Restfunktion der Betazellen erhalten kann. So wiesen 95 Prozent der behandelten Patienten nach 78 Wochen einen klinisch relevanten C-Peptid-Spitzenwert ($\geq 0,2$ pmol/ml) auf, verglichen mit 79 Prozent in der Plazebo-Gruppe. Darüber hinaus war der Insulinbedarf in der Teplizumab-Gruppe geringer (0,46 vs. 0,59 Einheiten/kg täglich) und die Zeit im Blutzucker-Zielbereich um 5 % höher, allerdings ohne statistische Signifikanz (64). Während Teplizumab auch bei manifestem T1DM eine teilweise Betazellprotektion bewirken kann, unterstreichen die bisherigen Ergebnisse, dass ein frühzeitiger Einsatz, idealerweise vor der klinischen

Manifestation, mit größeren Erfolgen verbunden ist. Im November 2022 wurde Teplizumab von der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Verzögerung des Auftretens eines Stadiums 3 T1DM bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren mit Stadium 2 T1DM zugelassen, was einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des T1DM darstellt (66). In Europa ist das Medikament noch nicht zugelassen. Trotz dieser Erfolge bleibt die langfristige Erhaltung der Betazellfunktion bei der Mehrzahl der behandelten Patienten eine Herausforderung. Invasivere Ansätze, wie etwa die Inseltransplantation, könnten eine Alternative zu immunmodulatorischen Maßnahmen darstellen. Diese sind jedoch durch schwerwiegende Nebenwirkungen sowie eine limitierte Verfügbarkeit von Spenderorganen eingeschränkt und stehen daher nur einem kleinen Teil der Patienten zur Verfügung (67, 68).

Auf der Suche nach einem neuen betazellprotektiven Medikament haben wir die Funktion pankreatischer N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren (NMDAR) untersucht, insbesondere im Hinblick auf die Viabilität und Funktion der Betazellen (69-74). Während die Funktion der NMDA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) umfassend untersucht wurde, insbesondere in Zusammenhang mit neuroprotektiven und neurotoxischen Signalwegen, war ihre Rolle in pankreatischen Betazellen bislang weniger erforscht. Im ZNS kommt NMDA-Rezeptoren unter anderem eine wesentliche Bedeutung im Rahmen der sogenannten Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität zu. Hierbei wirkt Glutamat durch die massive Aktivierung der NMDA-Rezeptoren neurotoxisch (75).

Unsere Arbeitsgruppe hat erstmals systematisch anhand verschiedenster *in vitro*- und *in vivo*-Studien an Mausmodellen für den T2DM sowie an Probanden mit T2DM zeigen können, dass der NMDAR-Antagonist Dextromethorphan (DXM) und sein aktiver Metabolit Dextrorphan (DXO) antidiabetische und betazellprotektive Eigenschaften besitzen (69, 70). Bemerkenswert ist außerdem, dass diverse präklinische als auch klinische Studien darauf hindeuten, dass NMDA-Rezeptoren eine Rolle bei der Entwicklung diabetischer Langzeitkomplikationen spielen, und dass NMDAR-Antagonisten angio-, nephro-, retino- und neuroprotektive Eigenschaften besitzen (73, 74). Zusammenfassend legen diese Arbeiten nahe, dass NMDAR-Rezeptoren vielversprechende molekulare Zielstrukturen für die Entwicklung innovativer antidiabetischer Therapieansätze darstellen. Interessanterweise werden NMDA-Rezeptoren auch von immunkompetenten Zellen exprimiert und Studien anderer Arbeitsgruppen weisen auf antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften von DXM hin (76-89). Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage, ob NMDAR-Antagonisten auch im Kontext des

T1DM therapeutisches Potential besitzen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die langfristige Anwendung von DXM durch das Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen limitiert wird, auch wenn das Medikament grundsätzlich ein gutes Sicherheitsprofil aufweist (90, 91).

1.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sowohl die Heterogenität der Diabeteserkrankung als auch die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und innovative therapeutische Ansätze weiter zu untersuchen. Dazu werden sechs wissenschaftliche Arbeiten vorgestellt, die unterschiedliche, jedoch komplementäre Perspektiven zur Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie des Diabetes mellitus aufgreifen. Diese Arbeiten befassen sich sowohl mit der Frage, inwieweit die Definition neuer Subgruppen wie LADY zur besseren kardiovaskulären Risikostratifizierung beitragen kann, als auch mit den Limitationen der Insulintherapie und deren Einfluss auf das metabolische Profil, insbesondere der therapieassoziierten Gewichtszunahme. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung monogener Betazellerkrankungen, die ein besseres Verständnis der Betazellfunktion und Identifikation molekularer Targets ermöglichen und so zur Entwicklung personalisierter Therapieansätze beitragen können. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wird das Potenzial neuer pharmakologischer Strategien zur Betazellprotektion evaluiert. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei den NMDAR-Antagonisten, die sowohl in der Behandlung des Typ-2- als auch des autoimmunvermittelten Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen könnten. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, bestehende Klassifikationsmodelle hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu optimieren, neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren und individualisierte Behandlungsansätze weiterzuentwickeln. Insbesondere durch die Erforschung innovativer pharmakologischer Strategien könnte langfristig ein entscheidender Beitrag zur Betazellerhaltung und Reduktion diabetesbedingter Komplikationen geleistet werden.

2 Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

2.1 Klinische Charakteristika und kardiovaskuläres Risikoprofil bei Kindern und Jugendlichen mit latentem autoimmunem Diabetes – Ergebnisse aus dem deutsch-österreichischen DPV-Register

Welters A, Tittel SR, Reinehr T, Weghuber D, Wiegand S, Karges W, Freiberg C, Meissner T, Schloot NC, Holl RW. Clinical characteristics and cardiovascular risk profile in children and adolescents with latent autoimmune diabetes: Results from the German/Austrian prospective diabetes follow-up registry (*Pediatr Diabetes* 2022 Dec;23(8):1602-1612) (24)

Die Klassifikation des Diabetes mellitus unterliegt derzeit einem dynamischen Entwicklungsprozess, da die traditionelle Einteilung in T1DM und T2DM die Heterogenität der Erkrankung nicht hinreichend widerspiegelt. Diese vereinfachte Kategorisierung erweist sich zunehmend als unzureichend, um die Vielfalt der Krankheitsmanifestationen, Verläufe, Therapieansprechen und Komplikationsrisiken adäquat abzubilden. Mit Hilfe klinischer, immunologischer und genetischer Parameter werden neue Ansätze entwickelt, die Subtypen des Diabetes präziser zu definieren, um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und individualisierte Therapieansätze im Sinne der *precision medicine* zu ermöglichen (5, 15, 17).

Ein vielversprechender Ansatz basiert auf der Nutzung immunologischer und metabolischer Merkmale wie dem Vorhandensein von Autoantikörpern, der Insulinsekretionskapazität und dem Ausmaß der Insulinresistenz. Algorithmen wie die von Ahlqvist und Kollegen entwickelte Clusteranalyse ermöglichen beispielsweise eine datenbasierte Subklassifikation von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Diabetes in fünf Subtypen. Diese Subtypen weisen deutliche Unterschiede hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs und des Risikos spezifischer Komplikationen, wie etwa diabetischer Retinopathie oder Nephropathie, auf (15). Der klinische Nutzen von durch Cluster definierten Untergruppen des Diabetes ist jedoch umstritten. Es wurde argumentiert, dass eine Einteilung anhand einfacher klinischer Merkmale das Fortschreiten des Diabetes, das Auftreten von Komplikationen und das Therapieansprechen besser vorhersagt als eine datengesteuerte Clusteranalyse (17). Während datenbasierte Subklassifikationen auf komplexen Algorithmen beruhen, ist die Einteilung von LADA als eine Zwischenform von T1DM und T2DM schon seit längerer Zeit bekannt und Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (21).

Der Begriff LADA bezeichnet eine langsam fortschreitende Form eines autoimmunen Diabetes, die im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Charakteristisch ist das Vorhandensein

diabetesspezifischer Autoantikörper sowie ein insulinfreies Intervall von mindestens sechs Monaten nach Diagnosestellung. LADA weist klinische, genetische, immunologische und metabolische Merkmale auf, die sowohl dem T1DM als auch dem T2DM ähneln. Es besteht Uneinigkeit darüber, ob LADA eine eigenständige Diabetesform oder eine Mischform aus T1DM und T2DM darstellt. In den aktuellen Leitlinien wird LADA als Untergruppe des T1DM betrachtet (14, 92).

In Europa beträgt die Prävalenz von LADA etwa 9,7% aller Diabetesfälle (93). Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko, an diabetesbedingten Komplikationen zu erkranken, bei LADA dem von T2DM ähnelt (94, 95). Eigene Analysen aus dem DPV-Register haben ergeben, dass Menschen mit LADA im Vergleich zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes-Patienten sogar eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Dyslipidämie (90,6 %) und Hypertonie (77,7 %) sowie häufiger kardiovaskuläre Komplikationen wie diabetische Nephropathie (44,2 %) und periphere Neuropathie (55,1 %) aufweisen (22).

Während LADA bei Erwachsenen gut erforscht ist, bleibt diese Form des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen weitgehend unerforscht. Der Begriff "LADY-like" (latenter autoimmuner Diabetes bei jungen Menschen) wurde erstmals im Jahr 2000 geprägt, hat aber keinen Eingang in die aktuelle Klassifikation des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen gefunden (23). Ziel der nachfolgenden Publikation war es daher, Kinder und Jugendliche mit LADY zu charakterisieren und insbesondere zu untersuchen, inwiefern die Klassifikation als LADY zur Bewertung kardiovaskulärer Risikofaktoren einen praktischen Nutzen bietet. Die Untersuchung analysierte die klinischen Merkmale und das kardiovaskuläre Risikoprofil von Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre bei Diagnosestellung) mit LADY (n = 299). LADY wurde dabei durch das Vorhandensein von diabetesspezifischen Autoantikörpern und ein insulinfreies Intervall von mindestens sechs Monaten nach der Diagnose definiert. Grundlage waren Daten von 25.520 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes aus dem deutsch-österreichischen DPV (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation)-Register, einer bundesweiten Initiative zur Qualitätssicherung bei an Diabetes mellitus erkrankten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Ergebnisse zeigen, dass LADY-Patienten, wie auch Patienten mit LADA, klinisch und metabolisch zwischen T1DM und T2DM einzuordnen sind. Unterschiede im kardiovaskulären Risiko hängen jedoch stark von der klinischen Klassifikation ab: LADYs, die vom Behandler im DPV-Register als T2DM klassifiziert werden, weisen ein höheres Risiko für Hypertonie

und Dyslipidämie auf als jene mit der Klassifikation T1DM. Diese Unterschiede betreffen sowohl den Zeitpunkt der Diagnose als auch das follow-up nach 5,3 Jahren Diabetesdauer (**Abbildung 1**). Hierbei fällt insbesondere auf, dass diejenigen Patienten mit LADY, die vom Behandler trotz des Nachweises von Antikörpern als T2DM klassifiziert wurden ein signifikant höheres Körpergewicht aufweisen, als diejenigen die vom Behandler als T1DM klassifiziert wurden (BMI-SDS 2,1 vs. 0,7). Die als T2DM klassifizierten Patienten mit LADY waren zudem älter (14,7 Jahre vs. 9,8 Jahre) und hatten bei Manifestation einen niedrigeren HbA1c als jene mit der Klassifikation T1DM (7,1 % vs. 8,4 %; Suppl. Table 2a).

Diese Erkenntnisse verdeutlichen die zentrale Rolle des Körpergewichts für die klinische Einordnung, langfristige Prognose und die Gestaltung individueller Therapieansätze. Sie legen zudem nahe, dass LADY keine eigenständige diabetologische Entität darstellt, sondern eine gemischte Gruppe aus langsam progredientem T1DM und T2DM mit Autoimmunität umfasst. Ein besonderes Dilemma besteht darin, dass die Insulintherapie selbst zu einer weiteren Gewichtszunahme beitragen kann – ein Thema, auf das in der nächsten Publikation unter 2.2 näher eingegangen wird. Die Arbeit zeigt auf, wie sich der BMI als zentraler Faktor im Verlauf der Erkrankung entwickelt, analysiert Einflussfaktoren und stellt das kardiovaskuläre Risikoprofil in Abhängigkeit vom BMI dar.

Abbildung 1

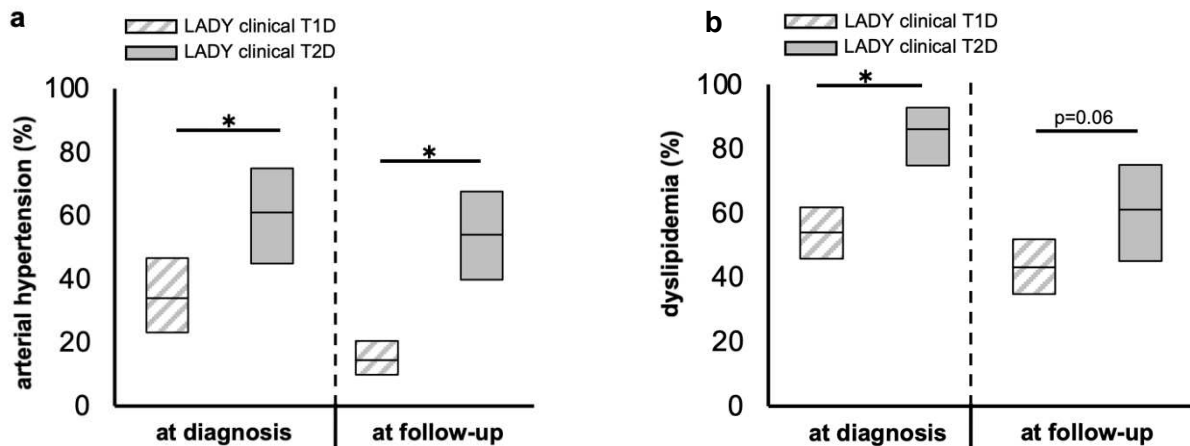


Abbildung 1: Prävalenz von arterieller Hypertonie (a) und Dyslipidämie (b) bei Kindern und Jugendlichen mit LADY, differenziert nach klinischer Klassifikation als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Estimated least square means $\pm$ 95%-Konfidenzintervall. Statistik: lineare und logistische Regressionsmodelle, adjustiert für Alter, Geschlecht (bei Manifestation) und Diabetesdauer (bei der Nachbeobachtung); $p < 0,05$ für den Vergleich zwischen LADYs mit der klinischen Diagnose T1DM und LADYs mit der klinischen Diagnose T2DM (24). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des John Wiley and Sons-Verlags.*

2.2 Langzeittrends des BMI und kardiometabolischer Risikofaktoren bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes: eine Beobachtungsstudie aus dem deutsch-österreichischen DPV-Register.

Welters A, Tittel SR, Laubner K, Laimer M, Tschöpe D, Mader JK, Merger S, Milek S, Kummer S, Holl RW. Long-term trends of BMI and cardiometabolic risk factors among adults with type 1 diabetes: An observational study from the German/Austrian DPV registry (*Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Aug;178:108973)(96)

Die vorliegende Studie analysiert Langzeittrends des BMI sowie die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen mit T1DM auf Basis von Daten aus dem deutsch-österreichischen DPV-Register. Über einen Zeitraum von 20 Jahren (1999–2018) wurden 62.519 Erwachsene mit T1DM hinsichtlich ihrer Gewichtsentwicklung, der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sowie kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Ziel der Untersuchung war es, Veränderungen im BMI und in der Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas über den Beobachtungszeitraum zu erfassen und mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren. Dabei wurden sowohl patientenspezifische Faktoren wie das Alter bei Diabetesmanifestation, die Diabetesdauer und der sozioökonomische Status als auch therapiebedingte Faktoren wie die Insulindosis und die Art der Insulinapplikation (intensivierte

konventionelle Therapie, ICT, vs. kontinuierliche subkutane Insulininfusion, CSII = Insulinpumpe) als potenzielle Prädiktoren für eine Gewichtszunahme untersucht. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen BMI und kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie analysiert. Neben der Erfassung der Prävalenz dieser Risikofaktoren lag ein Fokus auf der Frage, wie häufig diese Begleiterkrankungen adäquat behandelt werden. Dies sollte Aufschluss darüber geben, inwieweit bestehende Therapieansätze ausreichen, um das kardiovaskuläre Risiko in dieser Patientengruppe effektiv zu minimieren.

Zwischen 1999 und 2018 stieg der mittlere BMI von 25,0 kg/m² auf 26,2 kg/m² an (**Abbildung 2**). Die Prävalenz von Adipositas (BMI $\geq$ 30 kg/m²) nahm in der T1DM-Kohorte um das 1,8-fache zu, während in der deutschen Allgemeinbevölkerung ein Anstieg um das 1,4-fache verzeichnet wurde. Besonders ausgeprägt war die BMI-Zunahme in der Altersgruppe der 21- bis 55-Jährigen. Während Männer mit T1DM insgesamt einen niedrigeren BMI aufweisen als Männer in der Allgemeinbevölkerung, war ihr BMI-Anstieg im Beobachtungszeitraum dennoch signifikant und zeigte keine Tendenz zur Stabilisierung.

Abbildung 2

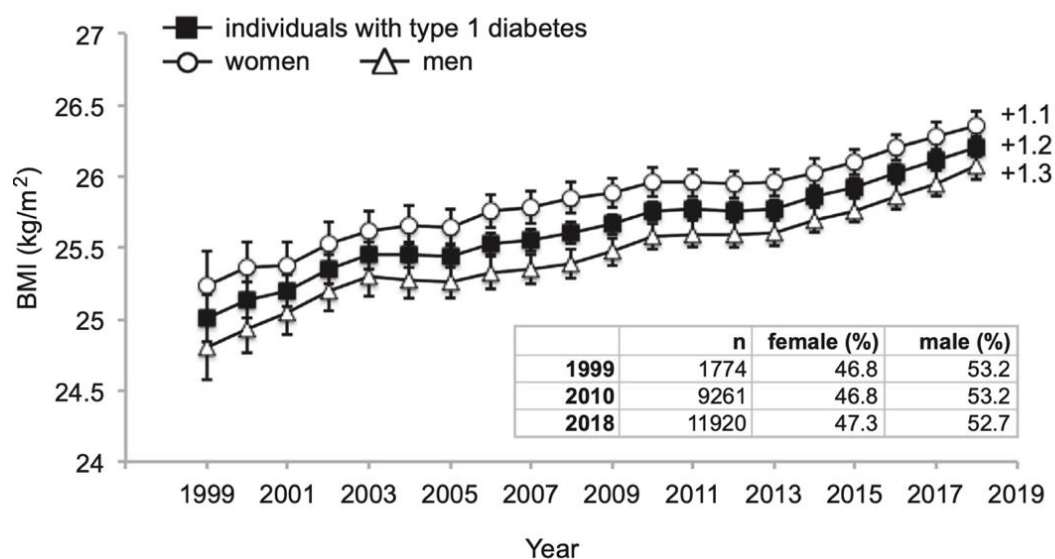


Abbildung 2: Durchschnittlicher BMI-Anstieg insgesamt sowie geschlechtsspezifisch bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes im Zeitraum von 1999 bis 2018, basierend auf Daten des DPV-Registers. Lineare Regressionsmodelle wurden für Alter, Diabetesdauer und wiederholte Messungen adjustiert. Least square means $\pm$ 99%-Konfidenzintervall (96). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.*

Die Analyse zeigt, dass insbesondere die Insulindosis und die Diabetesdauer signifikante Prädiktoren für eine Gewichtszunahme sind. Patienten mit höheren täglichen Insulindosen und längerer Diabetesdauer weisen im Vergleich zu jenen mit niedrigeren Dosen und kurzer Diabetesdauer einen signifikant stärkeren Anstieg des BMI auf. Bemerkenswert ist, dass der Zusammenhang zwischen Insulindosis und BMI-Anstieg auch nach zusätzlicher Adjustierung für HbA1c, Therapieform und Ausgangs-BMI bestehen bleibt (**Abbildung 3**). Dies zeigt, dass hohe Insulindosen und das damit verbundene Risiko einer Gewichtszunahme nicht zwangsläufig durch eine bessere Stoffwechselkontrolle ausgeglichen werden.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich zudem, dass ein höherer BMI mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie assoziiert ist. Adipöse Patienten weisen häufiger eine Dyslipidämie und arterielle Hypertonie auf, was ihr kardiovaskuläres Risiko zusätzlich erhöht. Besonders kritisch ist, dass diese Risikofaktoren in der klinischen Praxis nicht ausreichend behandelt werden. Die Analyse zeigt, dass Blutdruck und Fettstoffwechselstörungen während des gesamten Beobachtungszeitraums bei etwa der Hälfte der Personen mit Adipositas unzureichend behandelt wurden. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das derzeitige Management kardiometabolischer Risikofaktoren bei Erwachsenen mit T1DM eine konsequentere Behandlung erforderlich macht.

Abbildung 3

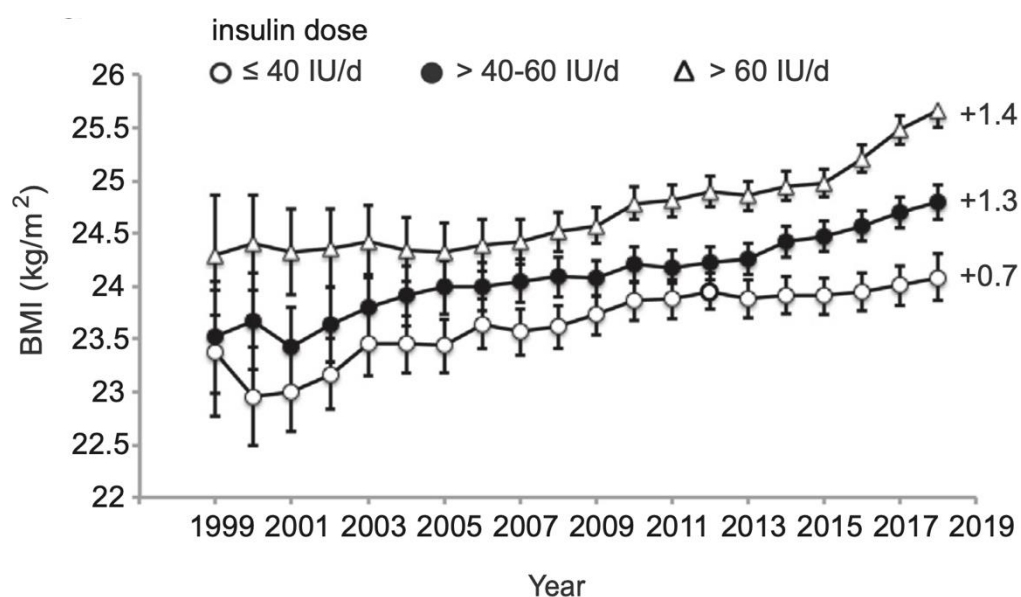


Abbildung 3: Zeittrend des BMI bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes in Relation zur Insulindosis. Multivariables lineares Regressionsmodell adjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, wiederholte Messungen, Therapieform, HbA1c und Ausgangs-BMI. Least square

means $\pm$ 99%-Konfidenzintervall. $p < 0.01$ (96). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.*

Die Ergebnisse der Studie zeigen die Limitationen der derzeitigen Standardtherapie des T1DM auf, insbesondere im Hinblick auf das Körpergewicht und die kardiovaskuläre Gesundheit der Patienten. Insulin als essentielle Therapie zur Stoffwechselkontrolle begünstigt eine übermäßige Gewichtszunahme und damit die Entwicklung von Übergewicht/Adipositas, Insulinresistenz und kardiovaskulären Erkrankungen (47). Darüber hinaus zeigt sich, dass trotz dieser bekannten Assoziationen, Hypertonie und Dyslipidämie in der klinischen Praxis nicht konsequent genug behandelt werden. Ein relevanter Anteil der betroffenen Patienten bleibt unterversorgt, sodass das kardiovaskuläre Risiko weiterhin hoch bleibt.

Die bisherigen Ausführungen verdeutlichen die Herausforderungen und Grenzen der aktuellen Diabetestherapie sowie die Dringlichkeit innovativer Therapiestrategien, die über die klassische Insulintherapie hinausgehen. Um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und kardiovaskuläre Komplikationen langfristig zu reduzieren, sind neue und individualisierte Therapieansätze erforderlich, die sowohl die pathophysiologischen Mechanismen des T1DM adressieren als auch das metabolische und kardiovaskuläre Risiko der Patienten senken. Gezielte Früherkennung und immunmodulatorische Intervention sind hier wesentliche Schlüsselstrategien, die dazu beitragen können, die Betazellfunktion zu erhalten (63-65, 97).

Die Entwicklung innovativer Therapien setzt ein detailliertes Verständnis der Betazellphysiologie und -pathophysiologie voraus. Seltene monogenetische Erkrankungen, die mit einer Betazelldysfunktion einhergehen, liefern wertvolle Einblicke in die zentralen Mechanismen der Betazellfunktion. Sie tragen so zu einem besseren Verständnis der zentralen pathophysiologischen Mechanismen des Diabetes bei und ermöglichen die Entwicklung neuer, gezielter therapeutischer Strategien, die den Erhalt der Betazellfunktion fördern. Die nachfolgende Publikation beschreibt eine seltene monogene Form der Betazelldysfunktion, die sich durch einen biphasischen Phänotyp mit initialem Hyperinsulinismus und einer im Krankheitsverlauf fortschreitenden Betazellapoptose manifestiert, welche schließlich zur Entwicklung eines Diabetes mellitus führt. Die Untersuchung dieses Krankheitsbildes liefert wertvolle Einblicke in die Mechanismen der Insulinsekretion, Betazelldysfunktion und fortschreitenden Betazellapoptose und bietet neue Ansatzpunkte für gezielte Therapieentwicklungen.

2.3 Kongenitaler Hyperinsulinismus beim Menschen und gestörte Insulinsekretion bei Mäusen infolge biallelischer *DNAJC3* Varianten

Welters A, Nortmann O, Wörmeyer L, Freiberg C, Eberhard D, Bachmann N, Bergmann C, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S. Congenital Hyperinsulinism in Humans and Insulin Secretory Dysfunction in Mice Caused by Biallelic *DNAJC3* Variants (*Int J Mol Sci*, 2024 Jan 20;25(2):1270) (11)

Beim kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI) handelt es sich um eine seltene, heterogene Erkrankung, die durch eine inadäquate Insulinsekretion in der Neonatalperiode oder frühen Kindheit gekennzeichnet ist und unbehandelt zu schweren Hypoglykämien mit neurologischen Folgeschäden führen kann. Es handelt sich um die häufigste Ursache einer persistierenden Hypoglykämieeigung im Säuglingsalter. Der kongenitale Hyperinsulinismus manifestiert sich sowohl als isolierte Form (nicht-syndromal) als auch als Bestandteil diverser genetischer Syndrome (98, 99). Unsere Arbeitsgruppe hat erstmalig den Zusammenhang mit einigen dieser Syndrome beschrieben und darauf hingewiesen, dass KHI in diesen Fällen gezielt diagnostisch berücksichtigt werden sollte, um tiefe Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren und neurokognitive Folgeschäden zu verhindern (12, 13, 100). Die dem KHI zugrunde liegenden genetischen und molekularen Mechanismen sind heterogen. Mutationen können direkt die Funktion des pankreatischen ATP-sensitiven Kaliumkanals (K_{ATP} -Kanal) oder anderer Ionenkanäle wie den L-Typ-Calciumkanal betreffen, oder Stoffwechselwege beeinflussen, die die ATP-Produktion der Betazelle regulieren und so zur unkontrollierten Insulinfreisetzung führen. Trotz der Identifikation mehrerer krankheitsverursachender Gene bleibt die genetische Ursache in bis zu 50 % der Fälle unklar, was auf weitere bisher unbekannte pathophysiologische Mechanismen hinweist (99).

Um weitere Kandidatengene für monogene Diabetesformen oder hyperinsulinämische Hypoglykämien zu identifizieren, haben wir in unserer Kinderklinik eine next-generation sequencing (NGS)-basierte Panel-Diagnostik etabliert, mit Hilfe derer wir betroffene Patienten auf Mutationen in einer Vielzahl von Genen untersuchen können, die mit Betazelldysfunktionen in Zusammenhang gebracht wurden. Auf diese Weise ist es uns gelungen, bei einer Patientin mit KHI eine homozygote Nonsense-Mutation des Gens *DnaJ* Hitzeschockprotein 40 Gruppe C3 (*DNAJC3*) nachzuweisen. Mutationen in *DNAJC3* waren zu diesem Zeitpunkt nicht als ursächlich für KHI beschrieben.

DNAJC3 ist ein Protein des endoplasmatischen Retikulums (ER), welches als Co-Chaperon des Bindungsimmunglobulin-Proteins BiP (GRP78) die Faltung und Prozessierung der Proteine im ER unterstützt (101, 102). Damit spielt *DNAJC3* eine zentrale Rolle beim Schutz

vor ER-Stress. Im Rahmen der ungefalteten Proteinantwort (unfolded protein response, UPR), einem ER-assoziierten zellulären Schutzmechanismus, wird DNAJC3 hochreguliert und in das ER-Lumen transloziert, wo es gemeinsam mit BiP zur Wiederherstellung der ER-Homöostase beiträgt. Während Phasen anhaltender UPR-Aktivierung trägt DNAJC3 zudem indirekt, durch Hemmung der PKR-ähnlichen ER-Kinase (PERK) zur Initiierung der Proteintranslation und Wiederherstellung der zellulären Prozesse nach ER-Stress bei (103). Entsprechend geht ein Verlust von DNAJC3 mit einer unzureichenden ER-Stress-Antwort und daher Zelluntergang durch Apoptose einher, was in INS-1E-Zellen, primäre Ratten-Betazellen, humane Inselzellen und retinale Neurone nachgewiesen wurde (104, 105). Ebenso führt in Mäusen die genetische Deletion von *Dnajc3* (DNAJC3 knockout) zu einer Apoptose der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas. Im Alter von 8 Wochen ist bei den DNAJC3-knockout (K.O.)-Mäusen ein Prädiabetes nachweisbar, gekennzeichnet durch eine beginnende Abnahme der Plasmainsulinspiegel bei noch weitestgehend normaler Glukosetoleranz. Mit zunehmendem Alter entwickelt sich bei den Tieren eine diabetische Stoffwechsellage (106). Auch bei Menschen führt ein Funktionsverlust von DNAJC3 im Adoleszentenalter zur Manifestation eines Diabetes mellitus, begleitet von Kleinwuchs, Schwerhörigkeit, progressiver Neurodegeneration und Hypothyreose (107). Kürzlich wurden neonatale hyperinsulinämische Hypoglykämien als Teil dieses Syndroms beschrieben (105, 108, 109).

Vor diesem Hintergrund haben wir die Hypothese aufgestellt, dass ein Funktionsverlust von DNAJC3 zu einem bi-phasischen metabolischen Phänotyp führt. Besonders relevant ist dabei, dass DNAJC3 neben seiner Rolle in der ER-Stressantwort auch den Kalziumefflux aus dem ER in das Zytosol über den signalsequenzgesteuerten proteinleitenden Kanal Sec61 (Sec61-Komplex) reguliert. Ein genetischer Knockdown von *Dnajc3* in HeLa-Zellen führt unter anderem zu einem unkontrollierten und verstärkten Kalziumausstrom aus dem ER in das Zytosol (110).

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse haben wir gezielt den Phänotyp der DNAJC3-K.O.-Maus im Alter zwischen der 3. und 8. Lebenswoche charakterisiert (entspricht in etwa der „Kindheit“ und Präadoleszenz). Zu diesem Zweck wurden DNAJC3-K.O.-Mäuse sowie Kontrolltiere ab einem Alter von drei Wochen einmal wöchentlich hinsichtlich ihrer Nüchtern-Blutzuckerwerte untersucht. Im Alter von vier Wochen wurde zudem einmalig ein Glukosetoleranztest durchgeführt, bei dem die basalen und stimulierten Plasmainsulinspiegel bestimmt wurden. Diese *in vivo* Studien haben wir um funktionelle *in vitro* Studien an isolierten murinen Langerhans-Inseln ergänzt.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren weisen die DNAJC3-K.O.-Mäuse bereits im Alter von vier Wochen eine gestörte Glukosetoleranz und reduzierte Plasmainsulinspiegel im Sinne einer sich entwickelnden diabetischen Stoffwechsellaage auf. Gleichzeitig ist der Insulingehalt isolierter Langerhans-Inseln drei Wochen-alter DNAJC3-K.O.-Mäuse im Vergleich zu den isolierten Langerhans-Inseln der Kontrolltiere signifikant reduziert. Bemerkenswert ist jedoch, dass es unter Glukosebelastung – und der damit verbundenen gesteigerten Proteinsynthese – *in vitro* zu einer signifikant erhöhten Insulinsekretion DNAJC3-defizienter Langerhans-Inseln kommt, während die basale Insulinsekretion im Vergleich zu den Inseln der Kontrollmäuse unverändert bleibt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Funktionsverlust von DNAJC3 unter metabolischem Stress eine hypersekretorische Antwort der Betazellen auslösen kann (Abbildung 4).

Abbildung 4

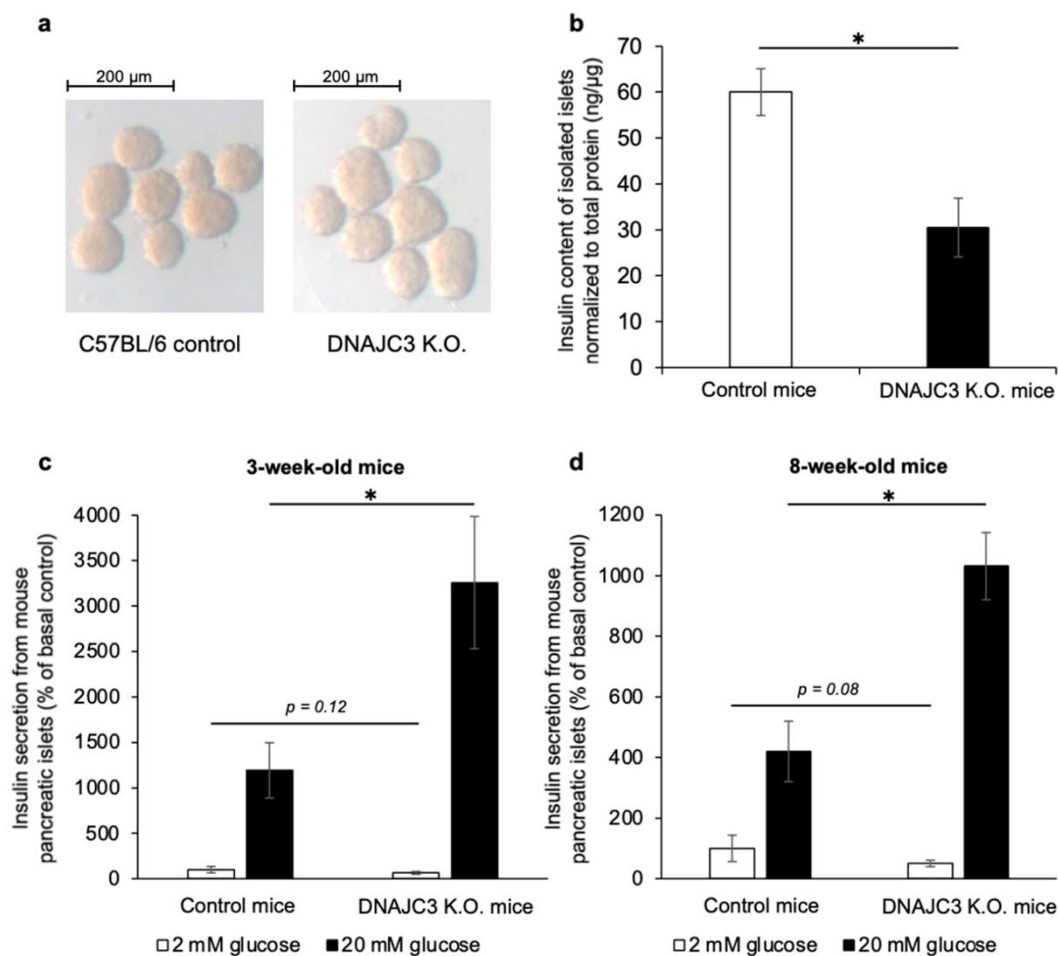


Abbildung 4: Insulingehalt und glukose-induzierte Insulinsekretion (GSIS) isolierter pankreatischer Langerhans-Inseln von Kontroll- und DNJC3-K.O.-Mäusen. (a,b) Repräsentative lichtmikroskopische Aufnahmen isolierter Langerhans-Inseln von 4-6-Wochen alten C57BL/6-

Kontroll- und DNAJC3-K.O.-Mäusen; (b) Insulingehalt isolierter Langerhans-Inseln von 3-Wochen alten C57BL/6-Kontroll- und DNAJC3-K.O. Mäusen; (c,d) Insulinsekretion isolierter Langerhans-Inseln von 3-Wochen alten (c) und 8-Wochen alten (d) C57BL/6-Kontroll- und DNAJC3-K.O.-Mäusen; Statistik: ungepaarter, zweiseitiger T-Test, alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. * $p < 0.05$ (11). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des MDPI-Verlags.*

Wir postulieren, dass während Phasen gesteigerter Insulinbiosynthese und damit einhergehend ER-Stress, das Fehlen von DNAJC zu einem unkontrollierten Kalzium-Efflux aus dem ER in das Zytosol über den Sec61-Kanalkomplex führt, was in der frühen Krankheitsphase eine gesteigerte Insulinsekretion und damit Hyperinsulinämie verursacht. Überschreitet jedoch die Nachfrage nach Insulinsynthese und korrekter Protein-Faltung die Kapazität des ER, und kann die UPR aufgrund des Fehlens von DNAJC3 den Proteinfaltungsdefekt nicht kompensieren, wird die Betazellapoptose eingeleitet, was letztlich zu einem Insulinmangel und der Manifestation eines Diabetes mellitus führt.

Zusammenfassend lassen unsere sowie die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen darauf schließen, dass DNAJC3 eine essenzielle Rolle in der Aufrechterhaltung der Betazell-Homöostase spielt und dass Störungen der ER-Stressantwort infolge eines DNAJC3-Funktionsverlustes langfristig zur Erschöpfung der Betazellfunktion und Verlust der Betazellmasse führen können. Diese Erkenntnisse liefern neue Einblicke in die Mechanismen der ER-Stress-assoziierten Betazell-dysfunktion, die nicht nur für seltene monogene Erkrankungen, sondern auch für die Pathophysiologie des T1DM und T2DM von Bedeutung sind.

2.4 NMDAR-Antagonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus – aktueller Stand und zukünftige Perspektiven

Welters A, Klüppel C, Mrugala J, Wörmeyer L, Meissner T, Mayatepek E, Heiss C, Eberhard D, Lammert E. NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-Current status and future directions (*Diabetes Obes Metab* 2017 Sep;19 Suppl 1:95-106 (73))

Nachdem in den vorangegangenen Arbeiten die Herausforderungen der Klassifikation und Therapie des Diabetes mellitus diskutiert wurden, insbesondere im Hinblick auf die Grenzen der Insulintherapie und die Bedeutung monogener Betazellerkrankungen für die Entwicklung innovativer Therapieansätze, widmen sich die folgenden Untersuchungen der Erforschung pankreatischer NMDA-Rezeptoren als potenzielle therapeutische Zielstrukturen. Diese Arbeiten basieren auf Vorarbeiten aus meiner PhD-Arbeit, auf die aus Gründen der besseren

Verständlichkeit zunächst näher eingegangen wird. Übergeordnetes Ziel ist die Identifizierung neuer, nebenwirkungsarmer betazellprotektiver Medikamente.

Obwohl seit längerem bekannt, dass NMDA-Rezeptoren und Glutamattransporter auch in den hormonproduzierenden Zellen des Pankreas exprimiert werden, und dass Glutamat die Funktion und das Überleben pankreatischer Langerhans-Inseln über intrazelluläre und extrazelluläre Signalwege beeinflusst, war bisher nur wenig über die Funktion pankreatischer NMDA-Rezeptoren bekannt (111-116). Unsere Arbeitsgruppe konnte erstmals zeigen, dass die genetische Deletion der NMDA-Rezeptoren oder deren pharmakologische Inhibition, z.B. mit den NMDAR-Antagonisten DXM und DXO selektiv die glukoseinduzierte Insulinsekretion muriner und menschlicher Langerhans-Inseln steigert und die Glukosetoleranz in Mausmodellen für den T2DM verbessert (69). Darüber hinaus haben wir in einer randomisierten, plazebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie nachweisen können, dass die einmalige Einnahme einer niedrigen Dosis DXM die insulinsekretorischen und blutzuckersenkenden Eigenschaften des oralen Antidiabetikum Sitagliptin (DPP4-Inhibitor) bei Patienten mit T2DM signifikant verbessert (70). In weiteren Experimenten haben wir zudem zeigen können, dass NMDAR Antagonisten *in vitro* und *in vivo* unter diabetogenen Bedingungen Inselzellschutz vermitteln. In db/db-Mäusen, einem Mausmodell für den T2DM, schützt die kontinuierliche 8-wöchige Verabreichung von DXM über das Trinkwasser die Betazellen der Langerhans-Inseln vor der Apoptose, erhält die Betazellmasse und erhöht die Anzahl der Langerhans-Inseln. Darüber hinaus legen präklinische und klinische Untersuchungen anderer Forschungsgruppen nahe, dass DXM antioxidative, antiinflammatorische und angioprotektive Eigenschaften besitzt und sich positiv auf die Endothelfunktion, den Blutdruck sowie auf diabetische Langzeitkomplikationen wie Nephropathie und Retinopathie auswirkt (73, 74).

Unsere eigenen Untersuchungen unterstreichen das Potenzial von DXM als mehrdimensionales Therapiekonzept im Rahmen der Diabetesbehandlung. So konnten wir zeigen, dass bereits die einmalige Gabe von DXM die Endothelfunktion signifikant verbessert, unter anderem bei einem langjährig an T1DM erkrankten Probanden (**Abbildung 5**) (73). Hierfür wurde die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis vor und nach Einnahme von DXM bestimmt. Die FMD gilt als Indikator für die Endothelfunktion. Endotheldysfunktionen, die im Frühstadium einer Arteriosklerose auftreten, sind als Ausdruck einer verminderten Aktivität von NO klinisch als Störung der endothelabhängigen

Vasodilatation messbar (117). Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden crossover-Studie haben wir 4 Probanden – einem gesunden Probanden, einem Raucher, einem adipösen Probanden sowie einem langjährig an T1DM erkrankten Probanden – einmalig ein Plazebo oder 30 mg DXM verabreicht. Die FMD wurde jeweils vor sowie 1.5 Stunden nach der Einnahme von entweder Plazebo oder DXM doppler-sonographisch bestimmt. Bei allen 4 Probanden zeigte sich im Vergleich zu Plazebo nach der DXM-Einnahme eine Zunahme der FMD, was auf eine verbesserte endothelabhängige Gefäßreaktivität hinweist. Die vorliegenden Erkenntnisse legen nahe, dass NMDAR -Antagonisten nicht nur in der Blutzuckerkontrolle und Betazellprotektion, sondern auch im Schutz vor diabetesassoziierten kardiovaskulären Komplikationen eine Rolle spielen könnten.

Abbildung 5

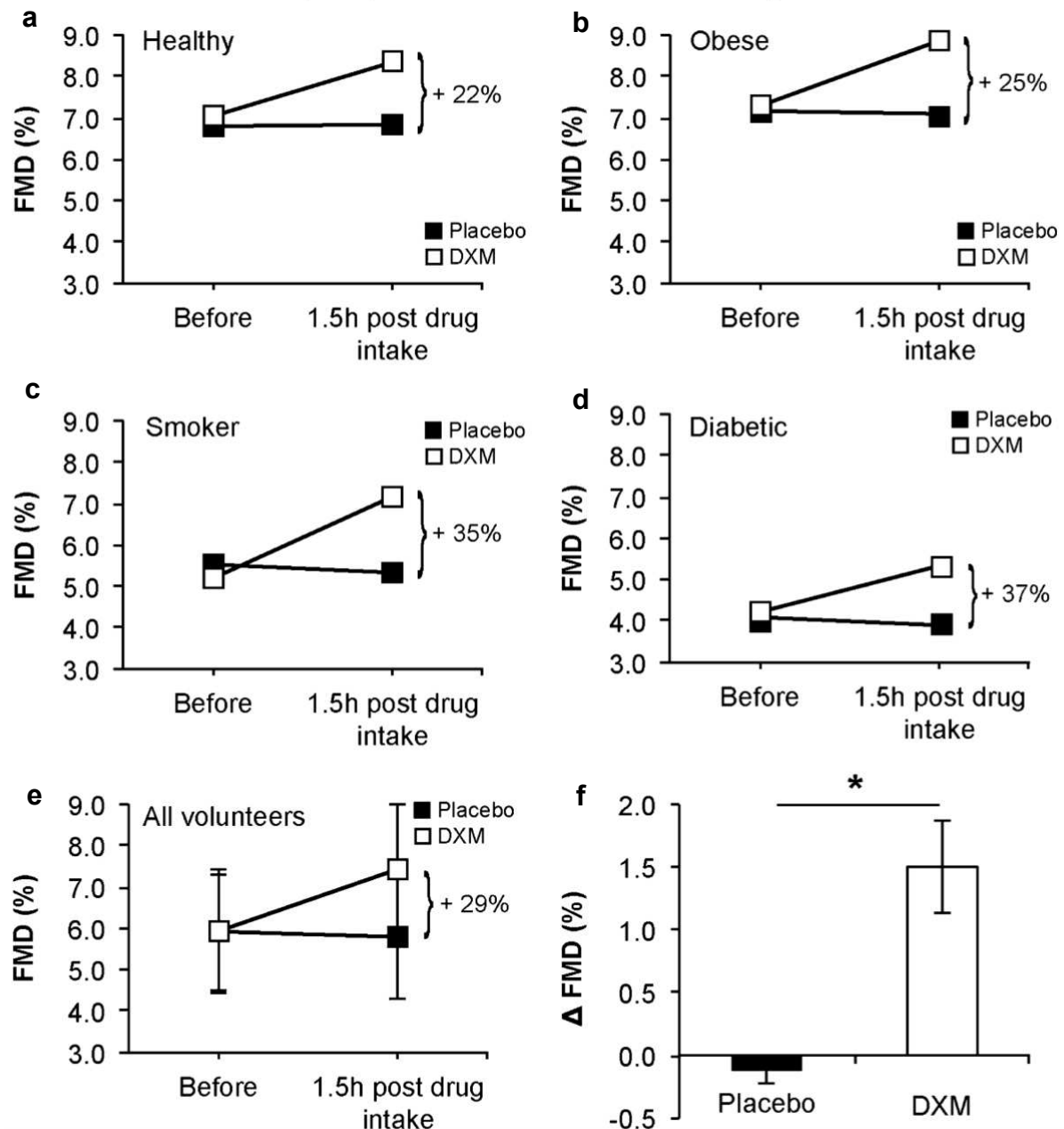


Abbildung 5: Einfluss von DXM auf die flussvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis. Randomisierte, doppelblinde crossover-Messung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) vier männlicher Probanden vor sowie 1.5 Stunden nach Einnahme von Placebo oder 30 mg orales DXM. Die FMD wurde nach einer fünfminütigen Ischämie an der A. brachialis für 60 Sekunden gemessen. (a) Messwerte eines gesunden Probanden, (b) eines adipösen Probanden, (c) eines Rauchers und (d) eines Probanden mit T1DM; (e) durchschnittliche FMD-Werte (%) aller Probanden; (f) durchschnittliche Veränderung der FMD (%). Statistik: gepaarter, zweiseitiger T-Test, alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. * $p < 0.05$ (73). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des John Wiley and Sons-Verlags.*

2.5 Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist Dextromethorphan verbessert die Glukosehomöostase und schützt pankreatische Langerhans-Inseln in NOD-Mäusen

Wörmeyer L, Nortmann O, Hamacher A, Uhlemeyer C, Belgardt B, Eberhard D, Mayatepek E, Meissner T, Lammert E, Welters A. The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan Improves Glucose Homeostasis and Preserves Pancreatic Islets in NOD Mice (*Horm Metab Res* 2024 Mar;56(3):223-234) (118)

Interessanterweise werden NMDA-Rezeptoren auch von immunkompetenten Zellen wie Lymphozyten, Neutrophilen und dendritischen Zellen exprimiert (76). Präklinische Studien deuten darauf hin, dass NMDA-Rezeptoren die Aktivierung und Polarisierung der T-Zell-Antwort beim Menschen beeinflussen. So exprimieren isolierte menschliche T-Lymphozyten gesunder Probanden funktionelle NMDA-Rezeptoren, deren Expression nach T-Zell-Aktivierung um ein Vielfaches hochreguliert wird. In Anwesenheit von NMDAR-Antagonisten führt die T-Zell-Aktivierung zu einer differentiellen Zytokinproduktion, Proliferation und Viabilität, was die Immunantwort modifiziert (77, 89). Präklinische und klinische Studien belegen zudem antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften von DXM (78-86). Vor diesem Hintergrund haben wir die Hypothese aufgestellt, dass NMDAR-Antagonisten auch im NOD (non obese diabetic)-Mausmodell, einem gängigen Tiermodell für den menschlichen T1DM, immunmodulatorische Eigenschaften besitzen und Betazellschutz vermitteln. Um dies zu untersuchen haben wir 4 Wochen alten NOD-Mäusen über einen Zeitraum von maximal 26 Wochen entweder Placebo oder DXM über das Trinkwasser verabreicht. Einmal wöchentlich wurde bei allen Tieren der Blutzucker bestimmt. Die Diabetesmanifestation war definiert als das Auftreten eines Blutzuckers ≥ 250 mg/dl an zwei aufeinander folgenden Tagen. Unsere Arbeiten zeigen, dass die frühzeitige und kontinuierliche Gabe von DXM über das Trinkwasser in NOD-Mäusen die Glukosetoleranz verbessert, die Diabetesmanifestation verzögert und über einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen die Diabetesinzidenz um 50% reduziert (**Abbildung 6**). Darüber hinaus bewirkt die DXM-Behandlung eine numerische Reduktion apoptotischer Betazellen, eine fünffache Zunahme der Pankreasinseln sowie eine mehr als doppelt so große Fläche an Alpha- und Beta-Zellen im Vergleich zu unbehandelten Mäusen.

Abbildung 6

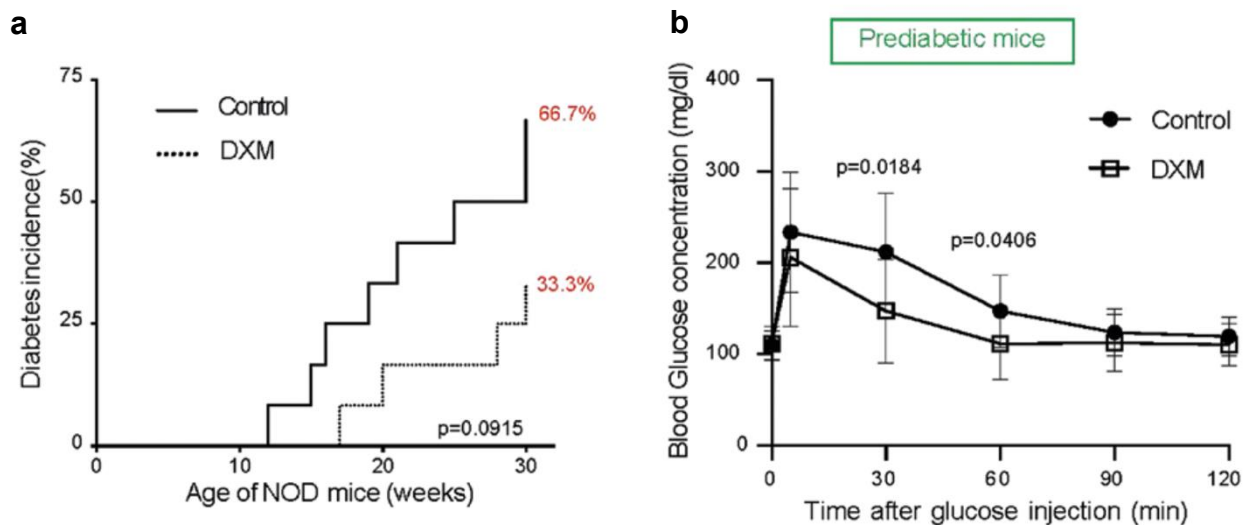


Abbildung 6: Diabetesmanifestation und Glukosetoleranz im NOD-Mausmodell des Typ-1-Diabetes unter Behandlung mit Dextromethorphan. (a) die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Diabetesinzidenz bei DXM-behandelten NOD-Mäusen im Vergleich zu unbehandelten Kontroll-NOD-Mäusen (n = 12 Mäuse pro Behandlungsgruppe); (b) Blutglukosekonzentrationen von 10-11-Wochen alten prädiabetischen unbehandelten oder mit DXM-behandelten NOD-Mäusen während eines intraperitonealen Glukosetoleranztests (1,5 mg/g Körpergewicht; n = 11 Kontrollmäuse, n = 12 DXM-behandelte Mäuse). Statistik: Mantel-Cox Log-Rank test (a), multiple T-Tests (b), alle Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (118). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags.*

Neben diesen antidiabetischen Effekten konnten wir im NOD-Mausmodell auch immunmodulatorische Effekte von DXM nachweisen. So führt die DXM-Behandlung *in vivo* zu einer numerischen Reduktion der entzündlichen Infiltration der Langerhans-Inseln (Insulitis), insbesondere der Infiltration zytotoxischer CD8-positiver T-Lymphozyten. *In vitro* reduziert die Behandlung isolierter muriner Pankreasinseln mit DXO zudem sowohl die basale als auch die zytokin-induzierte Chemokin-Expression, und senkt die Freisetzung des proinflammatorischen Chemokins CCL2 (CC chemokin ligand 2) signifikant (**Abbildung 7**).

Zusammenfassend legen unsere bisherigen Untersuchungen zur Funktion pankreatischer NMDA-Rezeptoren im Kontext des Diabetes mellitus nahe, dass DXM ein vielversprechender Kandidat zur Stoffwechselkontrolle, zum Schutz der Betazellen und zur Prävention diabetischer Langzeitkomplikationen sein könnte. Daher sollte sein Einsatz als ergänzende Therapie insbesondere bei präklinischem oder neu diagnostiziertem Diabetes mellitus in Betracht gezogen werden. Dennoch sind weitere Langzeitstudien erforderlich, um den protektiven Effekt von DXM auf Betazellen sowie seine langfristige Wirksamkeit und Sicherheit im Kontext des T1DM umfassend zu evaluieren. Dies gilt insbesondere, da

zentralnervöse Nebenwirkungen den langfristigen Einsatz von DXM begrenzen. In der nächsten Publikation widmen wir uns dieser Problematik und stellen Ansätze vor, die eine sicherere therapeutische Nutzung ermöglichen könnten.

Abbildung 7

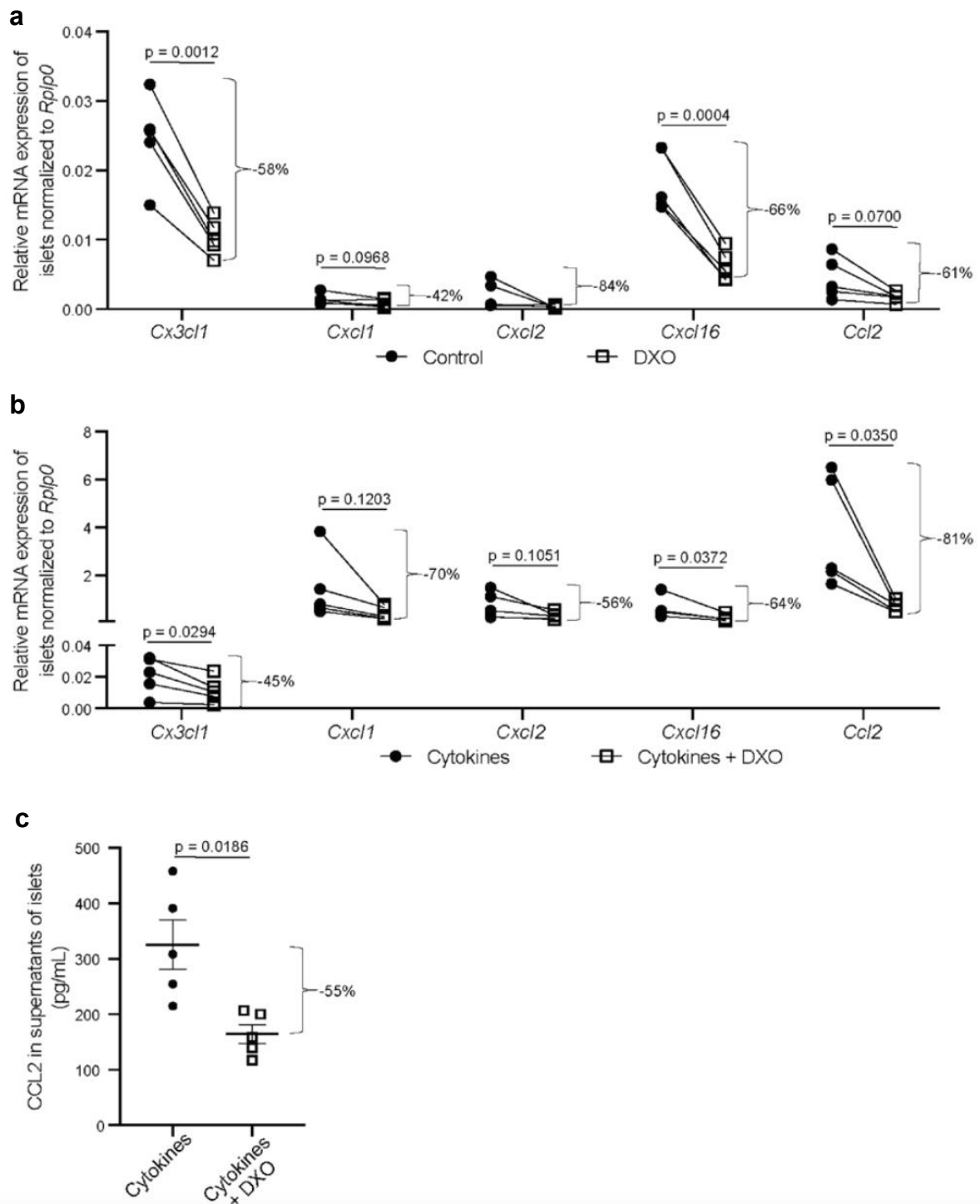


Abbildung 7: Basale und zytokin-induzierte Chemokin-Expression (a,b) und CCL2-Sekretion (c) isolierter pankreatischer Langerhans-Inseln unter Einfluss von DXO. (a,b) relative mRNA-Expression von *Cx3cl1*, *Cxcl1*, *Cxcl2*, *Cxcl16* und *Ccl2* unbehandelter isolierter Langerhans-Inseln im

Vergleich zu Inseln, die 24 Stunden lang mit 1 μ M DXO behandelt wurden (a), oder von Langerhans-Inseln, die 24 Stunden lang mit Zytokinen (*IFN γ* , *IL-1 β* , *TNF α*) in An- oder Abwesenheit von 1 μ M DXO behandelt wurden (b) (n = 5 unabhängige Experimente); (c) Konzentration von CCL2 in den Überständen der in (b) behandelten Langerhans-Inseln. Statistik: gepaarter (a,b) bzw. ungepaarter (c) T-Test (118). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags.*

2.6 Peripher wirksame Dextromethorphan-Derivate senken den Blutzuckerspiegel durch die gezielte Wirkung auf pankreatische Langerhans-Inseln

Scholz O*, Otter S*, Welters A*, Wörmeyer L, Dolensšek J, Klemen MS, Pohorec V, Eberhard D, Mrugala J, Hamacher A, Koch A, Sanz M, Hoffmann T, Hogeback J, Herebian D, Klöcker N, Piechot A, Mayatepek E, Meissner T, Stožer A, Lammert E. Peripherally active dextromethorphan derivatives lower blood glucose levels by targeting pancreatic islets (*Cell Chem Biol* 2021 Oct 21;28(10):1474-1488.e7). *Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen (119)

Dextromethorphan ist in Kombination mit Antihistaminika und/oder Pseudoephedrin als frei verkäufliches Mittel zur Linderung von Erkältungen und Husten weit verbreitet und zeichnet sich durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus. Allerdings ist die Langzeitanwendung von DXM durch zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie psychotische Symptome und das Risiko einer psychischen Abhängigkeit eingeschränkt. In supra-therapeutischen Dosen wirkt DXM psychoaktiv und wird aufgrund dieser Wirkungen als Droge missbraucht (90, 91).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, chemische Derivate von DXM zu entwickeln, die weiterhin antidiabetisch und betazellprotektiv wirksam sind, jedoch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) nicht oder nur in geringem Maße passieren, um die zentralen Nebenwirkungen zu minimieren. Vor diesem Hintergrund hat unsere Arbeitsgruppe DXM-Derivate entwickelt und synthetisiert, die durch gezielte chemische Modifikationen eine reduzierte zentrale Penetration aufweisen. Insbesondere wurden basische, stickstoffhaltige Reste in die Molekülstruktur eingeführt, um die Polarität zu erhöhen und damit die Passage durch die BHS zu begrenzen. Die entwickelten Verbindungen wurden umfassend charakterisiert und *in vitro* sowie *in vivo* untersucht. Die Behandlung isolierter muriner und menschlicher pankreatischer Langerhans-Inseln mit dem neuen DXM-Derivat Lam39M führt zu einer signifikanten Steigerung der glukoseinduzierten Insulinsekretion. Zudem zeigte sich in Mausmodellen, dass die Verabreichung der Derivate die Glukosetoleranz verbessert und die Blutglukosespiegel signifikant senkt. Neben den antidiabetischen Eigenschaften weist Lam39M auch weiterhin betazellprotektive Effekte auf. *In vitro* schützt die neue Verbindung isolierte murine und humane Langerhans-Inseln unter diabetogenen Bedingungen vor dem Zelltod. Im

Streptozotocin (STZ)-Mausmodell, in dem es zu einer selektiven Betazellzerstörung kommt, führt die Behandlung mit Lam39M über 24 Stunden zudem zu einer numerischen Vergrößerung der Betazellfläche im Vergleich zu den ausschließlich mit STZ-behandelten Mäusen, und senkt den Blutzuckerspiegel zwei Wochen nach STZ-Injektion signifikant (Abbildung 8).

Abbildung 8

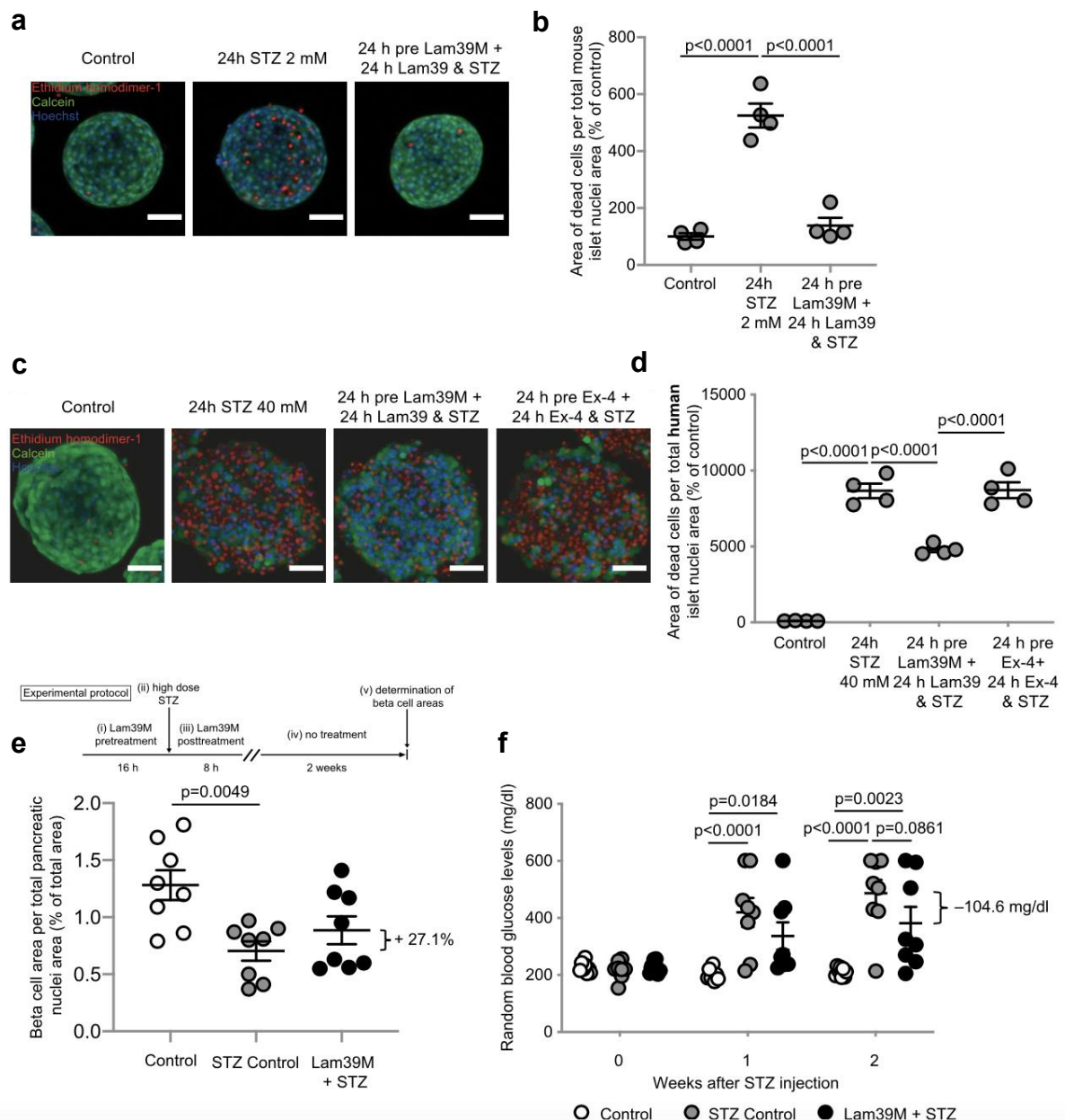


Abbildung 8: Effekt des DXM-Derivats Lam39M gegenüber Streptozotocin-induzierter Betazellschädigung muriner und humaner pankreatischer Langerhans-Inseln. (a) repräsentative Laserscanning-Mikroskopie (LSM)-Bilder muriner Langerhans-Inseln, die für 24 Stunden mit oder ohne 2 mM Streptozotocin (STZ), entweder allein oder in Kombination mit 1 μ M Lam39M inkubiert wurden. Blau (Hoechst): Zellkerne; Rot (Ethidiumhomodimer-1): tote Zellen; Grün (Calcein): lebende

Zellen; (b) Fläche abgestorbener Zellen muriner Langerhans-Inseln, die entsprechend (a) behandelt wurden; (c) repräsentative LSM-Bilder humaner Langerhans-Inseln, die für 24 Stunden mit oder ohne 40 mM STZ, entweder allein oder in Kombination mit 10 μ M Lam39M oder 100 nM Exendin-4 (Ex-4) inkubiert wurden. Färbungen wie in (a); (d) Fläche abgestorbener Zellen humaner Langerhans-Inseln, die entsprechend (c) behandelt wurden; Spender der Inseln in (c und d): 49-jähriger männlicher Spender, BMI 34,8 kg/m², Insel-RRID SAMN13972304; (e) experimentelles Protokoll: (I) 16-stündige Vorbehandlung mit Lam39M, (II) Injektion einer hohen STZ-Dosis, (III) 8-stündige Nachbehandlung mit Lam39M, (IV) zwei Wochen ohne Behandlung (mit Messung spontaner Blutzuckerwerte), gefolgt von (V) Pankreashistologie zur Bestimmung der Betazellflächen; (f) spontane Blutzuckerwerte von C57BL/6N-Mäusen, die mit 150 μ g/g Körpergewicht STZ injiziert wurden, während Mäuse in der Lam39M-STZ-Gruppe zusätzlich über 24 Stunden Injektionen mit 50 μ g/g Körpergewicht Lam39M erhielten (von 16 Stunden vor bis 8 Stunden nach der STZ-Injektion). Kontrollmäuse erhielten Injektionen mit Citratpuffer, n = 8 Mäuse pro Gruppe. Statistik: (b, d, e) einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Tukey's post-hoc Test, (f) zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Tukey's post-hoc Test. Alle Werte sind als Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts dargestellt. (a, c) Maßstabsbalken: 50 μ m. (119). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.*

Die Analyse der zentralnervösen Wirkung der neuen DXM-Derivate zeigt, dass sie die BHS in weitaus geringerem Maße als DXM überwinden. Dies wurde durch die Messung der Konzentrationen im Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit) sowie in Hirngewebeproben bestätigt (**Abbildung 9**). Zudem zeigen standardisierte Verhaltenstests an Mäusen, dass die modifizierten Verbindungen, anders als DXO, die motorische Koordination und Muskelkraft der Mäuse nicht beeinträchtigen.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass durch die gezielte chemische Modifikation von DXM eine neue Klasse peripher-wirksamer NMDAR-Antagonisten entwickelt werden kann, die die positiven antidiabetischen und betazellprotektiven Eigenschaften von DXM beibehalten, gleichzeitig jedoch die BHS in wesentlich geringerem Ausmaß penetrieren und so das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen minimieren.

Abbildung 9

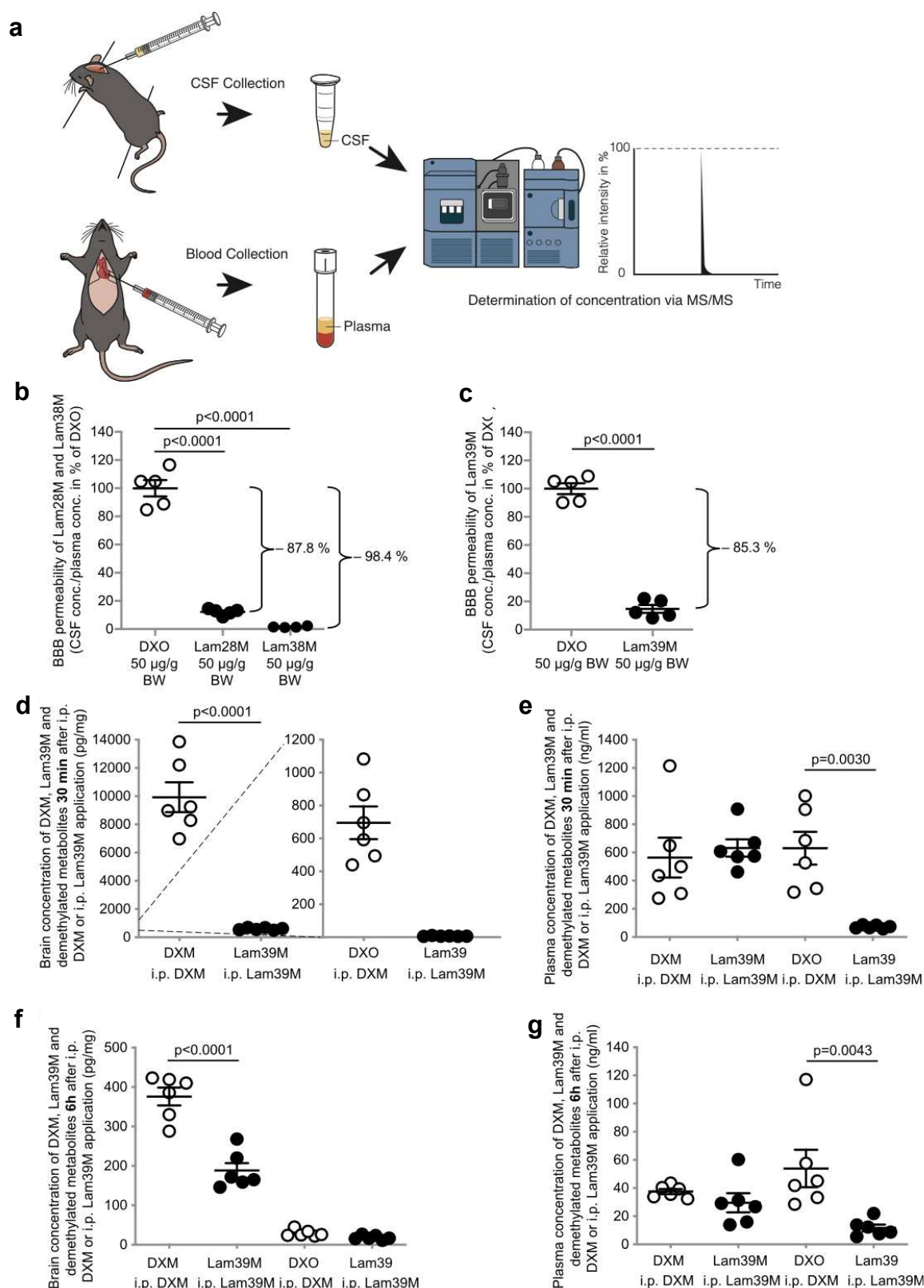


Abbildung 9: Penetration der Blut-Hirn-Schranke von DXM-Derivaten im Vergleich zu DXM (a)
 Ablauf zur Bestimmung der Blut-Hirn-Schranken-(BHS)-Permeabilität der chemischen Derivate von DXM. Liquor cerebrospinalis (CSF) wurde aus der Cisterna magna und Blut aus dem Herzen entnommen, um die Konzentrationen von DXO, Lam28M, Lam38M und Lam39M mittels MS/MS zu

bestimmen. Die Proben wurden 30 Minuten nach intraperitonealer (i.p.) Verabreichung der Substanzen entnommen. (b,c) BHS-Permeabilität von Lam28M, Lam38M und Lam39M im Vergleich zu DXO; (d,e) Gehirnkonzentrationen (d) und Plasmakonzentrationen (e) von DXM/DXO und Lam39M/Lam39, gemessen 30 Minuten nach einer i.p. Injektion von 50 µg/g Körpergewicht DXM bzw. Lam39M; (f und g) Gehirnkonzentrationen (f) und Plasmakonzentrationen (g) von DXM/DXO und Lam39M/Lam39, gemessen 6 Stunden nach einer i.p. Injektion von 50 µg/g Körpergewicht DXM bzw. Lam39M. Statistik: (b, d–g) Einfaktorielle ANOVA gefolgt von (b) Dunnett's post-hoc Test und (d–g) Tukey's post-hoc Test, (c) Zweiseitiger, unpaariger T-Test. Alle Werte sind als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts angegeben (119). *Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.*

3 Diskussion

Diabetes mellitus ist eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen unserer Zeit. Die Erkrankung stellt nicht nur eine erhebliche gesundheitliche und psychosoziale Belastung für die Betroffenen dar, sondern auch eine wachsende wirtschaftliche Herausforderung für Gesundheitssysteme und Gesellschaften. Diabetes mellitus betrifft alle Bevölkerungsgruppen sowie Menschen jeden Alters, Geschlechts und sozialen Milieus und zählt zu den häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität weltweit (1-4, 19, 20, 120). Die klinischen Manifestationen des Diabetes mellitus sind dabei äußerst heterogen und variieren hinsichtlich Pathophysiologie, Schweregrad, Risiko für Folgeerkrankungen und Therapieansprechen. Diese Heterogenität erfordert eine zunehmend differenzierte Betrachtung diagnostischer und therapeutischer Ansätze (5).

Im Kindes- und Jugendalter dominiert der autoimmun bedingte T1DM. Weltweit sind etwa 8,75 Millionen Menschen von T1DM betroffen, davon 1,5 Millionen Menschen unter 20 Jahren (Stand 2022) (25). In Deutschland erkrankten im Jahr 2020 rund 4000 Kinder und Jugendliche neu an T1DM (121), womit diese Erkrankung zu den häufigsten chronischen Stoffwechselstörungen in dieser Altersgruppe zählt. Obwohl Antikörper und genetische Marker mittlerweile eine zuverlässige Vorhersage des T1DM ermöglichen (122), gibt es trotz vielversprechender Forschungsansätze bislang keine medikamentösen Interventionen, die die progressive Betazellzerstörung und damit die Krankheitsmanifestation dauerhaft verhindern könnten. Der Großteil der Patienten ist daher weiterhin lebenslang auf die Zufuhr exogenen Insulins angewiesen. Neben T1DM gewinnen auch seltene monogene Diabetesformen, wie MODY und der neonatale Diabetes, zunehmend an Bedeutung, da sie durch den Einsatz moderner molekulargenetischer Verfahren, insbesondere der inzwischen breit verfügbaren NGS-basierten Paneldiagnostik häufiger identifiziert und in manchen Fällen therapeutisch spezifisch adressiert werden können (123, 124). Gleichzeitig haben Inzidenz und Prävalenz des

T2DM im Kindes- und Jugendalter weltweit in den vergangenen zwei Jahrzehnten deutlich zugenommen (125, 126). In Deutschland lag die geschätzte Inzidenz auf der Basis von Registerdaten (pro 100.000 Personenjahre) für den Zeitraum 2014 bis 2022 durchschnittlich bei 4,4. Dies entspricht einer absoluten Zahl von durchschnittlich 234 Neuerkrankungen pro Jahr (*Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut*). Die Zunahme des T2DM im Kindes- und Jugendalter ist eng mit der steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in dieser Altersgruppe verknüpft (127, 128). Diese generelle Entwicklung stellt eine weitere Herausforderung in der pädiatrischen Diabetologie dar. Eine gleichzeitig vorliegende Adipositas erschwert nicht nur die Differenzierung zwischen T1DM und T2DM, sondern führt auch zu einer wachsenden Zahl junger Menschen, die neben einer diabetischen Stoffwechselstörung bereits frühzeitig weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (43, 47, 48, 52, 54, 55).

Zusammenfassend sieht sich die Kinder- und Jugendmedizin im Bereich Diabetes mellitus daher insbesondere mit der Notwendigkeit einer präzisen Klassifikation und Risikostratifizierung sowie der Entwicklung wirksamer Strategien zur Primär- und Sekundärprävention des Diabetes mellitus konfrontiert. Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Publikationen befassen sich mit zentralen Aspekten der Pathophysiologie, Klassifikation und Therapie des Diabetes mellitus und leisten damit einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser heterogenen Erkrankungsgruppe. Sie verdeutlichen sowohl die diagnostische Komplexität als auch die Grenzen der modernen Diabetestherapie und zeigen Perspektiven für die Entwicklung innovativer Therapieansätze auf.

Die erste Publikation befasst sich mit dem Konzept des LADY und seiner Relevanz für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung. Basierend auf Daten des DPV-Registers konnten wir zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Kinder und Jugendlichen, die klinisch als T2DM diagnostiziert wurden, tatsächlich eine Autoimmunität gegen Inselzellantigene aufweist. Orientiert an der gängigen Definition für LADA, ist zu diskutieren, ob diese Kinder und Jugendlichen als LADY einzuordnen sind. Die Ergebnisse unserer Analyse verdeutlichen jedoch, dass die Klassifikation als LADY allein keinen zusätzlichen Nutzen bietet, insbesondere nicht für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung. Stattdessen zeigen unsere Daten, dass die klinische Einordnung als T2DM, die mit einem höheren BMI assoziiert ist, mit einem signifikant schlechteren kardiovaskulären Risikoprofil einhergeht. Diese Beobachtung fügt sich gut in das Konzept des *Double Diabetes* ein, das als das gleichzeitige Vorliegen

klinischer Merkmale einer peripheren Insulinresistenz, also etwa Übergewicht oder Adipositas, und der Diagnose T1DM beschrieben wird (49). *Double Diabetes* ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen assoziiert – unabhängig von der glykämischen Kontrolle. Angesichts der weltweiten Zunahme von Adipositas ist zu erwarten, dass auch die Prävalenz dieser Konstellation weiter ansteigen wird (127-129). Insbesondere bei übergewichtigen oder adipösen Jugendlichen mit langsam progredientem autoimmunem Diabetes entsteht dadurch eine diagnostische Grauzone, die in der klinischen Praxis zu Unsicherheiten führen kann. Unsere Auswertung zeigt, dass fast ein Drittel aller LADY-Patienten trotz des Antikörper-Nachweises vom Behandler als Typ-2-Diabetes klassifiziert wurde. Dies ist insofern kritisch, als das Antikörper-positive Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, schneller zur Insulinabhängigkeit voran zu schreiten (130, 131). Diese Patienten erfordern daher eine engmaschige Betreuung, um den Übergang zur Insulintherapie rechtzeitig zu erkennen und frühzeitig geeignete Behandlungsstrategien einzuleiten um schwere metabolische Entgleisungen wie diabetische Ketoazidosen zu verhindern.

Ein weiterer herausfordernder Aspekt ist die Tatsache, dass auch die Insulintherapie selbst zu einer Gewichtszunahme und der Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen kann. Tatsächlich nehmen Menschen mit T1DM schneller an Gewicht zu als die Allgemeinbevölkerung (39-43). Diese Erkenntnisse werden durch die zweite Publikation weiter untermauert, die sich mit Langzeittrends von BMI und kardiometabolischen Risikofaktoren bei Erwachsenen mit T1DM befasst und die Grenzen der aktuellen Standardtherapie des T1DM aufzeigt (96). Die Analyse zeigt, dass die Prävalenz von Adipositas in dieser Patientengruppe schneller ansteigt als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Dieser Trend ist besonders ausgeprägt bei jungen Erwachsenen (21–55 Jahre). Die Zunahme des BMI ist dabei umso ausgeprägter, je höher die Insulindosis und je länger der Diabetes bereits besteht. Auffallend ist, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren Dyslipidämie und arterielle Hypertonie bei circa der Hälfte aller adipösen Patienten unzureichend behandelt werden.

Die beiden genannten Arbeiten verdeutlichen das Zusammenspiel von Körpergewicht, Insulintherapie und kardiovaskulären Risiken bei jungen Menschen mit Diabetes. Insbesondere unterstreichen unsere Daten die Bedeutung einer frühzeitigen Erfassung und konsequenten Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren, wie die des Körpergewichts, bereits im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters, um Langzeitkomplikationen gezielt

entgegenzuwirken. Ein Therapieansatz zur Reduktion der insulininduzierten Gewichtszunahme und zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten mit T1DM ist der Einsatz von SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2)-Inhibitoren (SGLT2i) und GLP-1 (glucagon-like peptide-1)-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) als Zusatztherapie zur Insulinbehandlung. Beide Substanzklassen ermöglichen eine moderate Senkung des HbA1c, führen zu einer signifikanten Gewichtsreduktion, einer Senkung des Insulinbedarfs und besitzen kardio- und nephroprotektive Eigenschaften. Allerdings ist der Einsatz von SGLT2i bei T1DM durch das erhöhte Risiko einer diabetischen Ketoazidose begrenzt, was in Europa zur Rücknahme der Zulassung für Dapagliflozin und Sotagliflozin führte (132). GLP-1-RA hingegen weisen ein besseres Sicherheitsprofil auf, werden aber derzeit primär bei T2DM eingesetzt. Trotz vielversprechender Ansätze erfordern beide Therapien weitere Untersuchungen, um ihre langfristige Sicherheit und Wirksamkeit bei T1DM zu gewährleisten (133, 134).

Um den zentralen Herausforderungen der pädiatrischen Diabetologie zu begegnen, bedarf es daher innovativer und individualisierter Therapieansätze, allen voran der Entwicklung neuer pharmakologischer Strategien zur Betazellprotektion. Ebenso sind präventive Maßnahmen von zentraler Bedeutung, um das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen frühzeitig zu minimieren.

Die nachfolgenden Publikationen widmen sich den molekularen Mechanismen von Betazell dysfunktion und Betazelldestruktion mit dem übergeordneten Ziel der Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen zur Behandlung des Diabetes mellitus. So liefern unsere Untersuchungen zur Rolle des ER-ansässigen Co-Chaperons DNAJC3 neue Einblicke in die Mechanismen der ER-Stress-induzierten Betazell dysfunktion und -apoptose. Interessanterweise haben frühere Studien bereits gezeigt, dass eine sechswöchige Behandlung mit dem chemischen Chaperon 4-Phenylbuttersäure (4-PBA) in DNAJC3-K.O.-Mäusen die Betazellfunktion erhalten kann (135). Darüber hinaus führte die Behandlung mit 4-PBA in einem Rattenmodell des STZ-induzierten Diabetes zu einer Reduktion der ER-Stress-assoziierten Apoptose und einer verringerten Expression proapoptotischer Marker. Gleichzeitig sank der Blutzuckerspiegel der behandelten Ratten, während die Plasmainsulinkonzentration anstieg, was auf eine protektive Wirkung von 4-PBA auf die Betazellen hinweist (136). Die betazellprotektiven Eigenschaften von 4-PBA konnten zudem in weiteren Modellen der Betazellschädigung nachgewiesen werden. So reduzierte 4-PBA die

Betazellschädigung in einem Rattenmodell der schweren akuten Pankreatitis (137) und zeigte *in vitro* eine protektive Wirkung gegenüber Glukokortikoid-induzierten Betazellschäden (138). Diese Ergebnisse unterstreichen das therapeutische Potenzial von 4-PBA als betazellprotektive Substanz über verschiedene pathophysiologische Mechanismen hinweg. Die verwandten Substanzen Natrium-Phenylbutyrat und Glycerolphenylbutyrat sind bereits für die Langzeittherapie der Hyperammonämie bei Harnstoffzyklusdefekten zugelassen (139). Zukünftige klinische Studien sollten untersuchen, ob 4-PBA oder verwandte Substanzen auch beim Menschen die Betazellfunktion schützen und den progressiven Betazellverlust im Rahmen einer Diabeteserkrankung verzögern oder verhindern können.

Die betazellprotektiven Eigenschaften von 4-PBA unterstreichen die Relevanz zellulärer Stressmechanismen für die Betazellfunktion und eröffnen neue therapeutische Perspektiven. Damit wird deutlich, dass monogene Betazellerkrankungen essenzieller Bestandteil der translationalen Diabetesforschung sind und vielversprechende Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bieten können.

Die weiteren Arbeiten beinhalten Untersuchungen zu pankreatischen NMDA-Rezeptoren als potenzielle therapeutische Zielstrukturen. Diese Studien basieren auf früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zur Rolle der NMDA-Rezeptoren in pankreatischen Betazellen und ihrem Einfluss auf die Glukosehomöostase und die Viabilität der Betazellen (69, 70). Neben ihren antidiabetischen und betazellprotektiven Eigenschaften zeigen NMDAR-Antagonisten potenzielle protektive Effekte gegenüber makro- und mikrovaskulären diabetischen Langzeitkomplikationen (74). Zahlreiche präklinische und klinische Studien belegen angio-, nephro-, retino- und neuroprotektive Eigenschaften von NMDAR-Antagonisten. Die wesentlichen Erkenntnisse hierzu haben wir in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (74). Unsere eigenen Untersuchungen zeigen, dass bereits die einmalige Gabe von 30 mg DXM die FMD verbessert, unter anderem bei einem langjährig an T1D erkrankten Patienten (73). Dies legt nahe, den potenziellen Nutzen der NMDAR-Antagonisten auch im Kontext des autoimmunvermittelten T1DM zu untersuchen, insbesondere da NMDA-Rezeptoren von immunkompetenten Zellen exprimiert werden und NMDAR-Antagonisten immunmodulatorische sowie antiinflammatorische Eigenschaften besitzen (76-89). Auf dieser Grundlage entstand die Hypothese, dass NMDAR-Antagonisten auch im NOD-Tiermodell, einem etablierten Mausmodell für T1DM, betazellprotektive und antidiabetische Effekte entfalten könnten. Unsere Untersuchungen stützen diese Annahme grundsätzlich, wenngleich

die beobachteten Effekte insgesamt moderat ausfielen und in einigen Parametern nicht signifikant waren (118). Hervorzuheben ist, dass DXO *in vitro* sowohl die basale als auch die zytokininduzierte Chemokin-Expression isolierter Langerhans-Inseln hemmt und die Sekretion des Chemokins CCL2 signifikant reduziert, sowie *in vivo* die entzündliche Infiltration der Langerhans-Inseln numerisch reduziert. CCL2 spielt eine zentrale Rolle in der Rekrutierung von Immunzellen an den Entzündungsherd und beeinflusst die T-Zell-Antwort unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, einschließlich während der Diabetesentwicklung. In NOD-Mäusen verzögert die genetische Deletion des CCL2-Rezeptors (CCR2) die Rekrutierung inflammatorischer Zellen sowie die Diabetesmanifestation (140). Die Autoren schlagen vor, CCR2 als potenzielle therapeutische Zielstruktur für neue Behandlungsansätze des T1DM in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassend lassen unsere Untersuchungen zur Rolle pankreatischer NMDAR in verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Modellen des Diabetes mellitus vermuten, dass NMDAR-Antagonisten über zwei zentrale Mechanismen Betazellschutz vermitteln. Unsere *in vitro*-Experimente an isolierten murinen und humanen Langerhans-Inseln belegen eine direkte, betazellautonome Schutzwirkung, die unabhängig von immunvermittelten Prozessen besteht (betazell-intrinsischer Mechanismus). Parallel dazu deuten unsere Untersuchungen in NOD-Mäusen, einschließlich der Experimente zur Chemokin-Expression, auf indirekte Effekte durch Modulation der zellulären Immunantwort hin. Diese dualen Wirkmechanismen machen NMDAR-Antagonisten zu vielversprechenden Kandidaten für innovative betazellprotektive Therapieansätze. Insbesondere erscheint eine Kombination mit immunmodulatorischen Strategien wie Teplizumab sinnvoll, um komplementäre Schutzmechanismen synergistisch zu nutzen. Darüber hinaus bietet DXM einen zusätzlichen Vorteil gegenüber rein immunbasierten Therapieansätzen, da es kardiovaskuläre und neuroprotektive Effekte aufweist, die potenziell diabetischen Langzeitkomplikationen entgegenwirken.

Trotz des vielversprechenden Potenzials der NMDAR-Antagonisten zur Betazellprotektion und zur Prävention diabetischer Langzeitkomplikationen bleibt ihre klinische Anwendung durch zentralnervöse Nebenwirkungen limitiert. Insbesondere birgt DXM aufgrund seiner psychotropen Wirkung das Risiko des Missbrauchs und einer Abhängigkeitsentwicklung (90, 91). Diese zentralnervösen Effekte schränken den Langzeiteinsatz von DXM ein, insbesondere im Hinblick auf eine potenzielle Therapie des Diabetes mellitus. Daher war es ein zentrales Anliegen, chemische Modifikationen von DXM zu entwickeln, die weiterhin antidiabetische

und betazellprotektive Wirkungen entfalten, gleichzeitig aber die BHS in signifikant geringerem Ausmaß passieren und somit die unerwünschten zentralnervösen Nebenwirkungen minimieren. Wir haben daher gezielt DXM-Derivate synthetisiert, die durch strukturelle Modifikationen eine reduzierte ZNS-Gängigkeit aufweisen (119). Die umfassende Charakterisierung dieser neuen Verbindungen zeigt, dass sie ihre betazellprotektiven und blutzuckersenkenden Eigenschaften beibehalten. Die entscheidende Innovation dieser Substanzen liegt in ihrer verminderten zentralnervösen Penetration. Dies konnte durch Liquor- und Hirngewebsanalysen bestätigt werden, die eine deutlich reduzierte Konzentration der modifizierten Derivate im ZNS im Vergleich zu DXM und DXO zeigen. Verhaltenstests an Mäusen bestätigen, dass die neuen Verbindungen keine typischen zentralnervösen Effekte mehr hervorrufen. Diese Daten zeigen, dass durch gezielte chemische Modifikationen eine neue Klasse peripher-wirksamer NMDAR-Antagonisten entwickelt werden kann, die die positiven Eigenschaften von DXM beibehält, jedoch ohne dessen limitierende Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse legen die Grundlage für die Entwicklung neuer sicherer NMDAR-Antagonisten als potenzielle Therapieoptionen für Menschen mit Diabetes mellitus, insbesondere für Subgruppen von Diabetespatienten mit Betazellverlust und Insulinsekretionsstörung sowie solchen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend verdeutlichen die in dieser Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten den Wandel in der Diabetologie: von den Herausforderungen der Klassifikation und Identifikation von Hochrisikopatienten über die Grenzen der klassischen Insulintherapie bis hin zur Entwicklung innovativer Therapieansätze. Die Identifikation pankreatischer NMDA-Rezeptoren als therapeutische Zielstrukturen und die Entwicklung peripher-wirksamer NMDAR-Antagonisten stellen einen vielversprechenden translationalen Ansatz dar, der zukünftig neue Perspektiven für den Schutz der Betazellen und die Therapie des Diabetes mellitus eröffnen könnte. Zukünftige Studien sollten sich auf die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen Wirkstoffe im klinischen Kontext konzentrieren. Insbesondere ist zu untersuchen, ob peripher-wirksame NMDAR-Antagonisten eine nachhaltige Betazellprotektion im Rahmen des T1DM und T2DM bieten können und inwiefern eine Kombination mit immunmodulatorischen Therapieansätzen das Potenzial hat, synergistische Effekte zu erzielen. Langfristig könnte die Weiterentwicklung dieser innovativen Strategien

einen entscheidenden Beitrag zur Prävention und Behandlung des Diabetes mellitus sowie seiner Folgeerkrankungen leisten. Besonders für die Kinder- und Jugendmedizin sind diese Erkenntnisse von besonderer Relevanz, da eine frühzeitige Intervention das Potenzial hat, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, die psychosozialen Belastungen einer lebenslangen Therapie zu verringern und das Langzeit-Outcome zu verbessern. Dies könnte nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen steigern, sondern auch die langfristigen gesundheitlichen Folgekosten senken und damit die wirtschaftliche Belastung für Gesundheitssysteme und Gesellschaften reduzieren.

5 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Prävalenz von arterieller Hypertonie (a) und Dyslipidämie (b) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit LADY, differenziert nach klinischer Klassifikation als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.
- Abbildung 2** Durchschnittlicher BMI-Anstieg insgesamt sowie geschlechtsspezifisch bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes im Zeitraum von 1999 bis 2018, basierend auf Daten des DPV-Registers.
- Abbildung 3** Zeittrend des BMI bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes in Relation zur Insulindosis.
- Abbildung 4** Insulingehalt und glukose-induzierte Insulinsekretion (GSIS) isolierter pankreatischer Langerhans-Inseln von Kontroll- und DNJC3-K.O.-Mäusen.
- Abbildung 5** Einfluss von DXM auf die flussvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis.
- Abbildung 6** Diabetesmanifestation und Glukosetoleranz im NOD-Mausmodell des Typ-1-Diabetes unter Behandlung mit Dextromethorphan.
- Abbildung 7** Basale und zytokin-induzierte Chemokin-Expression (a,b) und CCL2-Sekretion (c) isolierter pankreatischer Langerhans-Inseln unter Einfluss von DXO.
- Abbildung 8** Effekt des DXM-Derivats Lam39M gegenüber streptozotocin-induzierter Betazellschädigung muriner und humaner pankreatischen Langerhans-Inseln.
- Abbildung 9** Penetration der Blut-Hirn-Schranke von DXM-Derivaten im Vergleich zu DXM

Die Verwendung der Abbildungen 1 und 5 erfolgte mit freundlicher Genehmigung des John Wiley and Sons-Verlags, die der Abbildungen 2, 3, 8 und 9 mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags, die der Abbildung 4 mit freundlicher Genehmigung des MDPI-Verlags, die der Abbildungen 6 und 7 mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags.

6 Abkürzungsverzeichnis

4-PBA	4-Phenylbuttersäure
AID	automatisierte Insulin-Dosierung, automated insulin delivery
BiP	Bindungsimmunglobulin-Protein
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
CCL2	CC-Chemokin-Ligand 2
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DNAJC3	DnaJ Hitzeschockprotein 40 Gruppe C3
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DXM	Dextromethorphan
DXO	Dextrorphan
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ER	endoplasmatisches Retikulum
FDA	Food and Drug Administration
FMD	flussvermittelte Vasodilatation, flow-mediated dilation
GLP-1-RA	Glucagon-like peptide-1-Rezeptor-Agonisten
GSIS	glukose-induzierte Insulinsekretion
HLA	Human leukocyte antigen
ICT	intensivierte konventionelle Therapie
IDDM	Insulin-dependent diabetes mellitus
K_{ATP}-Kanal	ATP-sensitiver Kaliumkanal
KHI	kongenitaler Hyperinsulinismus
K.O.	knockout
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LADY	Latent Autoimmune Diabetes in Youth
MHC	Major histocompatibility complex
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NGS	next-generation sequencing
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NOD	non-obese diabetic
PERK	PKR-ähnliche ER-Kinase
SGLT2i	sodium-glucose cotransporter-2-Inhibitoren
STZ	Streptozotocin
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TIR	Time-in-Range
UPR	unfolded protein response
ZNS	zentrales Nervensystem

7 Literaturverzeichnis

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
2. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109083.
3. Brüne M, Linnenkamp U, Icks A. Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes mellitus. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022 - Die Bestandsaufnahme.* 2021:232-40.
4. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besancon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072.
5. Leslie RD, Ma RCW, Franks PW, Nadeau KJ, Pearson ER, Redondo MJ. Understanding diabetes heterogeneity: key steps towards precision medicine in diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):848-60.
6. Welters A, Meissner T, Grulich-Henn J, Frohlich-Reiterer E, Warncke K, Mohnike K, et al. Characterization of diabetes following pancreatic surgery in patients with congenital hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):230.
7. Welters A, Meissner T, Konrad K, Freiberg C, Warncke K, Judmaier S, et al. Diabetes management in Wolcott-Rallison syndrome: analysis from the German/Austrian DPV database. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):100.
8. Lanzinger S, Welters A, Thon A, Konrad K, Kapellen T, Grulich-Henn J, et al. Comparing clinical characteristics of pediatric patients with pancreatic diabetes to patients with type 1 diabetes: A matched case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):955-63.
9. Leiter SM, Parker VER, Welters A, Knox R, Rocha N, Clark G, et al. Hypoinsulinaemic, hypoketotic hypoglycaemia due to mosaic genetic activation of PI3-kinase. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):175-86.
10. Welters A, Leiter SM, Bachmann N, Bergmann C, Hoermann H, Korsch E, et al. An expanded clinical spectrum of hypoinsulinaemic hypoketotic hypoglycaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):360.
11. Welters A, Nortmann O, Wormeyer L, Freiberg C, Eberhard D, Bachmann N, et al. Congenital Hyperinsulinism in Humans and Insulin Secretory Dysfunction in Mice Caused by Biallelic DNAJC3 Variants. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2).
12. Hoermann H, El-Rifai O, Schebek M, Lodefalk M, Brusgaard K, Bachmann N, et al. Comparative meta-analysis of Kabuki syndrome with and without hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(3):346-54.
13. Welters A, El-Khairi R, Dastamani A, Bachmann N, Bergmann C, Gilbert C, et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children with Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):121-8.
14. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):S27-S49.
15. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
16. Ahlqvist E, Tuomi T, Groop L. Clusters provide a better holistic view of type 2 diabetes than simple clinical features. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):668-9.

17. 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(6):442-51.
18. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e011295.
19. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44.
20. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477-86.
21. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1243-51.
22. Golomb RC, Tittel SR, Welters A, Karges W, Meyhofer S, Hummel M, et al. Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(2):563-73.
23. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care.* 2000;23(11):1707-8.
24. Welters A, Tittel SR, Reinehr T, Weghuber D, Wiegand S, Karges W, et al. Clinical characteristics and cardiovascular risk profile in children and adolescents with latent autoimmune diabetes: Results from the German/Austrian prospective diabetes follow-up registry. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1602-12.
25. Ogle GD, Wang F, Gregory GA, Maniam J. Type 1 diabetes estimates in children and adults. International Diabetes Federation; 2022.
26. Boitard C. Pancreatic islet autoimmunity. *Presse Med.* 2012;41(12 P 2):e636-50.
27. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-50.
28. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, Cooper NJ, Quinlan AR, Mychaleckyj JC, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet.* 2015;47(4):381-6.
29. Zhu M, Xu K, Chen Y, Gu Y, Zhang M, Luo F, et al. Identification of Novel T1D Risk Loci and Their Association With Age and Islet Function at Diagnosis in Autoantibody-Positive T1D Individuals: Based on a Two-Stage Genome-Wide Association Study. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1414-21.
30. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009;41(6):703-7.
31. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
32. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66-72.
33. Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Clements MA, Karges W, Foster NC, et al. The Transatlantic HbA(1c) gap: differences in glycaemic control across the lifespan between

- people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med.* 2020;37(5):848-55.
34. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia.* 2016;59(1):87-91.
 35. Zeng B, Gao L, Yang Q, Jia H, Sun F. Automated Insulin Delivery Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outpatient Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2023;46(12):2300-7.
 36. Clements MA, Schwandt A, Donaghue KC, Miller K, Luck U, Couper JJ, et al. Five heterogeneous HbA1c trajectories from childhood to adulthood in youth with type 1 diabetes from three different continents: A group-based modeling approach. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):920-31.
 37. Schwandt A, Hermann JM, Rosenbauer J, Boettcher C, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, et al. Longitudinal Trajectories of Metabolic Control From Childhood to Young Adulthood in Type 1 Diabetes From a Large German/Austrian Registry: A Group-Based Modeling Approach. *Diabetes Care.* 2017;40(3):309-16.
 38. Clements MA, Foster NC, Maahs DM, Schatz DA, Olson BA, Tsalikian E, et al. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(5):327-36.
 39. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567-73.
 40. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, Group DER. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation.* 2013;127(2):180-7.
 41. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1756-62.
 42. Carlson NE, Horton KW, Hokanson JE, Cleary PA, Jacobs DR, Jr., Brunzell JD, et al. Weight gain trajectories and obesity rates in intensive and conventional treatments of type 1 diabetes from the DCCT compared with a control population without diabetes. *Diabet Med.* 2022;39(5):e14794.
 43. Nansel TR, Lipsky LM, Iannotti RJ. Cross-sectional and longitudinal relationships of body mass index with glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):126-32.
 44. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):944-53.
 45. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, Bjorck L, Lind M, Svensson AM, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1297-304.
 46. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(7):796-805.
 47. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ, et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018;39(5):629-63.

48. Daneshzad E, Rostami S, Aghamahdi F, Mahdavi-Gorabi A, Qorbani M. Association of cardiometabolic risk factors with insulin resistance in overweight and obese children. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):320.
49. Bielka W, Przekaz A, Moleda P, Pius-Sadowska E, Machalinski B. Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):62.
50. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:68-78.
51. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
52. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167(3):627-32 e1-4.
53. Flechtner-Mors M, Schwab KO, Frohlich-Reiterer EE, Kapellen TM, Meissner T, Rosenbauer J, et al. Overweight and Obesity Based on Four Reference Systems in 18,382 Paediatric Patients with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *J Diabetes Res*. 2015;2015:370753.
54. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Aanstoot HJ, et al. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr*. 2010;156(6):923-9.
55. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Muller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;119:48-56.
56. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517-23.
57. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, Group DER. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014;63(2):739-48.
58. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):832-6.
59. Fuhri Snethlage CM, McDonald TJ, Oram RD, de Groen P, Rampanelli E, Schimmel AWM, et al. Residual beta-Cell Function Is Associated With Longer Time in Range in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(7):1114-21.
60. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(5):1037-48.
61. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-9.
62. Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscu S, et al. Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2023;3(1):130.
63. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-13.
64. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and beta-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151-61.

65. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves beta-Cell Function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-56.
66. Kordonouri O, Reschke F, Danne T. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):77-8.
67. Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(5):268-77.
68. Gamble A, Pepper AR, Bruni A, Shapiro AMJ. The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets*. 2018;10(2):80-94.
69. Marquard J, Otter S, Welters A, Stirban A, Fischer A, Eglinger J, et al. Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment. *Nat Med*. 2015;21(4):363-72.
70. Marquard J, Stirban A, Schliess F, Sievers F, Welters A, Otter S, et al. Effects of dextromethorphan as add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):100-3.
71. Welters A, Lammert E. Novel Approaches to Restore Pancreatic Beta-Cell Mass and Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;274:439-65.
72. Welters A, Lammert E, Mayatepek E, Meissner T. Need for Better Diabetes Treatment: The Therapeutic Potential of NMDA Receptor Antagonists. *Klin Padiatr*. 2017;229(1):14-20.
73. Welters A, Kluppel C, Mrugala J, Wormeyer L, Meissner T, Mayatepek E, et al. NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-Current status and future directions. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19 Suppl 1:95-106.
74. Wörmeyer L, Lammert E, Welters A. NMDA-Rezeptorantagonisten als potenzielle Therapeutika bei Diabetes. *LEADING OPINIONS Innere Medizin*. 2018.
75. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 1):S191-203.
76. Boldyrev AA, Bryushkova EA, Vladychenskaya EA. NMDA receptors in immune competent cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2012;77(2):128-34.
77. Miglio G, Varsaldi F, Lombardi G. Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(4):1875-83.
78. Zhou R, Chen SH, Li G, Chen HL, Liu Y, Wu HM, et al. Ultralow doses of dextromethorphan protect mice from endotoxin-induced sepsis-like hepatotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2019;303:50-6.
79. Li G, Liu Y, Tzeng NS, Cui G, Block ML, Wilson B, et al. Protective effect of dextromethorphan against endotoxic shock in mice. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(2):233-40.
80. Liu Y, Qin L, Li G, Zhang W, An L, Liu B, et al. Dextromethorphan protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated degeneration through inhibition of microglial activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(1):212-8.
81. Liu PY, Lin CC, Tsai WC, Li YH, Lin LJ, Shi GY, et al. Treatment with dextromethorphan improves endothelial function, inflammation and oxidative stress in male heavy smokers. *J Thromb Haemost*. 2008;6(10):1685-92.
82. Wang CC, Lee YM, Wei HP, Chu CC, Yen MH. Dextromethorphan prevents circulatory failure in rats with endotoxemia. *J Biomed Sci*. 2004;11(6):739-47.

83. Li MH, Luo YH, Lin CF, Chang YT, Lu SL, Kuo CF, et al. Dextromethorphan efficiently increases bactericidal activity, attenuates inflammatory responses, and prevents group a streptococcal sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):967-73.
84. Pu B, Xue Y, Wang Q, Hua C, Li X. Dextromethorphan provides neuroprotection via anti-inflammatory and anti-excitotoxicity effects in the cortex following traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):3704-10.
85. Chen DY, Lin CC, Chen YM, Chao YH, Yang DH. Dextromethorphan Exhibits Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects in a Murine Model of Collagen-Induced Arthritis and in Human Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2017;7(1):11353.
86. Chen YM, Chen IC, Chao YH, Chen HH, Chen PK, Chang SH, et al. Dextromethorphan Exhibits Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects in a Murine Model: Therapeutic Implication in Psoriasis. *Life (Basel)*. 2022;12(5).
87. Boldyrev AA, Kazey VI, Leinsoo TA, Mashkina AP, Tyulina OV, Johnson P, et al. Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(1):133-9.
88. Vladychenskaya E, Tyulina O, Urano S, Boldyrev A. Rat lymphocytes express NMDA receptors that take part in regulation of cytokine production. *Cell Biochem Funct*. 2011;29(7):527-33.
89. Orihara K, Odemuyiwa SO, Stefura WP, Illaraza R, HayGlass KT, Moqbel R. Neurotransmitter signalling via NMDA receptors leads to decreased T helper type 1-like and enhanced T helper type 2-like immune balance in humans. *Immunology*. 2018;153(3):368-79.
90. Stanciu CN, Penders TM, Rouse EM. Recreational use of dextromethorphan, "Robotripping"-A brief review. *Am J Addict*. 2016;25(5):374-7.
91. Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Dextromethorphan withdrawal and dependence syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(30):537-40.
92. Therapie des Typ-1-Diabetes, S3-Leitlinie Version 5.1, Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG. 2023.
93. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908-13.
94. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, Andersson T, Nystrom T, Zhan Y, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1857-65.
95. Pham MN, Hawa MI, Roden M, Schernthaner G, Pozzilli P, Buzzetti R, et al. Increased serum concentrations of adhesion molecules but not of chemokines in patients with Type 2 diabetes compared with patients with Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adult age: action LADA 5. *Diabet Med*. 2012;29(4):470-8.
96. Welters A, Tittel SR, Laubner K, Laimer M, Tschope D, Mader JK, et al. Long-term trends of BMI and cardiometabolic risk factors among adults with type 1 diabetes: An observational study from the German/Austrian DPV registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108973.
97. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-23.
98. Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1013874.

99. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(4):682-92.
100. Roeper M, Hoermann H, Korner LM, Sobottka M, Mayatepek E, Kummer S, et al. Transitional Neonatal Hypoglycemia and Adverse Neurodevelopment in Midchildhood. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3):e243683.
101. Petrova K, Oyadomari S, Hendershot LM, Ron D. Regulated association of misfolded endoplasmic reticulum lumenal proteins with P58/DNAJc3. *EMBO J.* 2008;27(21):2862-72.
102. Rutkowski DT, Kang SW, Goodman AG, Garrison JL, Taunton J, Katze MG, et al. The role of p58IPK in protecting the stressed endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell.* 2007;18(9):3681-91.
103. Pauwels E, Provinciael B, Camps A, Hartmann E, Vermeire K. Reduced DNAJC3 Expression Affects Protein Translocation across the ER Membrane and Attenuates the Down-Modulating Effect of the Translocation Inhibitor Cyclotriazadisulfonamide. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2).
104. Boriushkin E, Wang JJ, Li J, Jing G, Seigel GM, Zhang SX. Identification of p58IPK as a novel neuroprotective factor for retinal neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):1374-86.
105. Lytrivi M, Senee V, Salpea P, Fantuzzi F, Philippi A, Abdulkarim B, et al. DNAJC3 deficiency induces beta-cell mitochondrial apoptosis and causes syndromic young-onset diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):455-68.
106. Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, Korth MJ, Sopher BL, Baskin CR, et al. Pancreatic beta-cell failure and diabetes in mice with a deletion mutation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone gene P58IPK. *Diabetes.* 2005;54(4):1074-81.
107. Synofzik M, Haack TB, Kopajtich R, Gorza M, Rapaport D, Greiner M, et al. Absence of BiP co-chaperone DNAJC3 causes diabetes mellitus and multisystemic neurodegeneration. *Am J Hum Genet.* 2014;95(6):689-97.
108. Ocansey S, Pullen D, Atkinson P, Clarke A, Hadonou M, Crosby C, et al. Biallelic DNAJC3 variants in a neuroendocrine developmental disorder with insulin dysregulation. *Clin Dysmorphol.* 2022;31(1):11-7.
109. Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N, Aydin B, Gonc EN, Karaosmanoglu B, et al. Novel insights into diabetes mellitus due to DNAJC3-defect: Evolution of neurological and endocrine phenotype in the pediatric age group. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(7):1176-82.
110. Schorr S, Klein MC, Gamayun I, Melnyk A, Jung M, Schauble N, et al. Co-chaperone Specificity in Gating of the Polypeptide Conducting Channel in the Membrane of the Human Endoplasmic Reticulum. *J Biol Chem.* 2015;290(30):18621-35.
111. Feldmann N, del Rio RM, Gjinovci A, Tamarit-Rodriguez J, Wollheim CB, Wiederkehr A. Reduction of plasma membrane glutamate transport potentiates insulin but not glucagon secretion in pancreatic islet cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;338(1-2):46-57.
112. Gammelsaeter R, Coppola T, Marcaggi P, Storm-Mathisen J, Chaudhry FA, Attwell D, et al. A role for glutamate transporters in the regulation of insulin secretion. *PLoS One.* 2011;6(8):e22960.
113. Gonoi T, Mizuno N, Inagaki N, Kuromi H, Seino Y, Miyazaki J, et al. Functional neuronal ionotropic glutamate receptors are expressed in the non-neuronal cell line MIN6. *J Biol Chem.* 1994;269(25):16989-92.
114. Inagaki N, Kuromi H, Gonoi T, Okamoto Y, Ishida H, Seino Y, et al. Expression and role of ionotropic glutamate receptors in pancreatic islet cells. *FASEB J.* 1995;9(8):686-91.
115. Molnar E, Varadi A, McIlhinney RA, Ashcroft SJ. Identification of functional ionotropic glutamate receptor proteins in pancreatic beta-cells and in islets of Langerhans. *FEBS Lett.* 1995;371(3):253-7.

116. Otter S, Lammert E. Exciting Times for Pancreatic Islets: Glutamate Signaling in Endocrine Cells. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(3):177-88.
117. Frick M, Neunteufl T, Schwarzacher SP, Wascher TC, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *Journal für Kardiologie.* 2002(10):439-44.
118. Wormeyer L, Nortmann O, Hamacher A, Uhlemeyer C, Belgardt B, Eberhard D, et al. The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan Improves Glucose Homeostasis and Preserves Pancreatic Islets in NOD Mice. *Horm Metab Res.* 2024;56(3):223-34.
119. Scholz O, Otter S, Welters A, Wormeyer L, Dolensek J, Klemen MS, et al. Peripherally active dextromethorphan derivatives lower blood glucose levels by targeting pancreatic islets. *Cell Chem Biol.* 2021;28(10):1474-88 e7.
120. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108086.
121. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, Eckert AJ, Rosenbauer J, Reitzle L, et al. Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage. *Journal of Health Monitoring* 2023;8(2).
122. Simmons KM, Sims EK. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We? *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3067-79.
123. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, et al. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care.* 2022;45(3):642-9.
124. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):237-50.
125. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA.* 2021;326(8):717-27.
126. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, Kapellen T, Menzel U, Kordonouri O, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes.* 2022;14(12):840-50.
127. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42.
128. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024;403(10431):1027-50.
129. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
130. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia.* 2005;48(4):703-8.
131. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997;350(9087):1288-93.

132. Maffei P, Bettini S, Busetto L, Dassi F. SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 1 Diabetes (T1D): An Update on Current Evidence and Recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:3579-98.
133. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing Type 1 Diabetes Mortality: Role for Adjunctive Therapies? *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(2):150-64.
134. Wright LA, Hirsch IB. Non-insulin treatments for Type 1 diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions. *Diabet Med.* 2019;36(6):665-78.
135. Han J, Song B, Kim J, Kodali VK, Pottekat A, Wang M, et al. Antioxidants Complement the Requirement for Protein Chaperone Function to Maintain beta-Cell Function and Glucose Homeostasis. *Diabetes.* 2015;64(8):2892-904.
136. Zhu M, Guo M, Fei L, Pan XQ, Liu QQ. 4-phenylbutyric acid attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic beta-cell apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Endocrine.* 2014;47(1):129-37.
137. Hong YP, Guo WY, Wang WX, Zhao L, Xiang MW, Mei FC, et al. 4-Phenylbutyric Acid Attenuates Pancreatic Beta-Cell Injury in Rats with Experimental Severe Acute Pancreatitis. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4592346.
138. Zhou X, Xu Y, Gu Y, Sun M. 4-Phenylbutyric acid protects islet beta cell against cellular damage induced by glucocorticoids. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1659-65.
139. Guha M. Urea cycle disorder drug approved. *Nat Biotechnol.* 2013;31(4):274.
140. Solomon M, Balasa B, Sarvetnick N. CCR2 and CCR5 chemokine receptors differentially influence the development of autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Autoimmunity.* 2010;43(2):156-63.

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen, denen ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Meine wissenschaftliche Laufbahn begann im Rahmen meiner medizinischen Doktorarbeit am Institut für Neuroanatomie der RWTH Aachen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Markus Kipp, der nicht nur meine Begeisterung für die Wissenschaft geweckt, sondern auch eine inspirierende Arbeitsatmosphäre geschaffen hat. Viele meiner damaligen Kollegen sind auch heute noch in der Forschung tätig – ein Zeichen für sein herausragendes Engagement als Mentor.

Nach meinem Medizinstudium führte mich mein Weg an die Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie an der Universitätsklinik Düsseldorf, wo ich meine Weiterbildung zur Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin begann und bis heute tätig bin. Herrn Prof. Ertan Mayatepek und Herrn Prof. Thomas Meissner danke ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Entwicklung. Ihre Ermutigung und ihr Vertrauen haben es mir ermöglicht, meine Forschungstätigkeit parallel zu meiner klinischen Tätigkeit konsequent fortzusetzen.

Durch ihre Empfehlung erhielt ich die Möglichkeit, am MD/PhD-Programm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf teilzunehmen. Dies erlaubte es mir, mich über einen längeren Zeitraum intensiv der wissenschaftlichen Arbeit zu widmen. In dieser Zeit war ich unter der Leitung von Herrn Prof. Eckhard Lammert am Institut für Stoffwechselphysiologie tätig, wo ich meine wissenschaftlichen Fertigkeiten vertiefen durfte. Herrn Prof. Lammert danke ich für seine wertvolle Unterstützung und die ausgezeichnete Betreuung während dieser Zeit.

Zurück an der Universitätskinderklinik Düsseldorf konnte ich meine Tätigkeit in Wissenschaft und Klinik nahtlos fortsetzen. Mein besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere Herrn Dr. Kummer, für die stets kollegiale und wertvolle Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Meine Eltern haben mich immer ermutigt und unterstützt und standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite – dafür bin ich ihnen sehr dankbar. Ebenso danke ich meinen Schwiegereltern, die uns insbesondere in der Kinderbetreuung immer wieder großartig zur Seite stehen. Meinem Ehemann Christian gilt mein tiefster Dank: Er steht mir in jeder Hinsicht zur Seite, unterstützt mich uneingeschränkt und ist, trotz eigener beruflicher Erfolge, ein wunderbarer Vater für unsere Kinder. Ohne seine Unterstützung wäre es kaum möglich gewesen, meiner wissenschaftlichen Tätigkeit mit dieser Intensität nachzugehen. Meinen drei Kindern danke ich für ihre Geduld und die vielen schönen Momente, die mir immer wieder vor Augen führen, worauf es im Leben wirklich ankommt. Nicht zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Freunden für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihren Beistand in all den Jahren.