

Pathophysiologie und Prävention des Typ-1-Diabetes

T. Danne, K. Lange, O. Kordonouri

T. Danne et al., *Kompendium pädiatrische Diabetologie*,
DOI 10.1007/978-3-662-48067-0_2,
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

1869 beschrieb Paul Langerhans in seiner Dissertation die nach ihm benannten Inselzellen des Pankreas. 20 Jahre später (1889) erkannten Josef von Mering und Oskar Minkowski die Bedeutung der Bauchspeicheldrüse für die Entstehung des Diabetes mellitus. 1909 gab Jean de Meyer dem unbekannten, in den Langerhans-Inseln gebildeten Wirkstoff den Namen »Insulin«. Die epochale, die Fachwelt überzeugende Extraktion des wirksamen Hormons aus tierischen Bauchspeicheldrüsen gelang 1921 den beiden kanadischen Forschern Frederick Grant Banting und Charles H. Best. 1922 wurden die Forschungsergebnisse publiziert und 1923 mit dem Nobelpreis belohnt. Als weitere Mitarbeiter gehörten der Arbeitsgruppe der Universität Toronto J. J. R. Macleod als Chef und der Biochemiker James B. Collip an. Am 11. Januar 1922 wurde der erste Patient mit Typ-1-Diabetes im Toronto General Hospital mit dem von Banting und Best hergestellten Extrakt behandelt, während davor alle Patienten früher oder später verstorben waren. Es war der 14-jährige Leonard Thompson. Mit einer der größten Entdeckungen der Medizingeschichte begann die Insulinära des Diabetes mellitus. Ende der 1970er Jahre gelang die In-vitro-Synthese des Humaninsulins. Mit Insulin lispro wurde 1996 das erste Insulinanalogon auf den Markt gebracht.

2.1 Morphologie der Inselzellen

Das Pankreas weist zwei unterschiedliche Zellpopulationen auf:

- exokrine Zellen, die Enzyme in den Verdauungstrakt sezernieren, und
- endokrine Zellen, die Hormone in den Blutstrom abgeben.

Die Langerhans-Inseln machen annähernd 1–2 % des gesamten Pankreas beim Erwachsenen aus und sind relativ gleichmäßig in der gesamten Bauchspeichel-

drüse verteilt, allerdings etwas dichter im Pankreaskopf. Das etwa 100 g schwere Pankreas des Erwachsenen enthält ca. 10^6 Inseln, das etwa 10 g schwere Pankreas eines einjährigen Kindes entsprechend weniger.

In den Inseln lassen sich vier Zelltypen nachweisen, die Insulin-sezernierenden β -Zellen, die Glukagon-sezernierenden α -Zellen, die Somatostatin-sezernierenden D-Zellen und die pankreatisches Polypeptid sezernierenden (PP-) Zellen. Die Hormonsekretion wird nicht nur über das klassische sympathische und parasympathische System gesteuert, sondern auch über peptidergische Nerven, die Neurotransmitter abgeben. Zu den Neuropeptiden, die die Insulinsekretion stimulieren, gehören u. a. die sog. Inkretine Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Gastrin-Releasing Peptide (GRP).

2.2 Insulin

2.2.1 Molekulare Struktur des Insulins

Menschliches Insulin ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 5734. Es besteht aus insgesamt 51 Aminosäuren, die in zwei Ketten angeordnet sind. Die A-Kette mit 21 Aminosäuren ist mit der B-Kette mit 30 Aminosäuren über zwei Disulfidbrücken verbunden. Die A-Kette weist eine weitere Disulfidbrücke auf. Schon geringfügige Veränderungen der Molekülstruktur (z. B. Sprengung einer Disulfidbrücke, Abspaltung endständiger Aminosäuren) scheinen die dreidimensionale Struktur der rhombohedralen Insulinkristalle so zu verändern, dass die bioaktive Region zerstört wird und das Insulin seine biologische Wirksamkeit verliert.

Tierische Insuline, v. a. die vom Schwein, Rind und Schaf, unterscheiden sich nur in wenigen Aminosäuren vom Humaninsulin. Das Rinderinsulin differiert in drei, das Schweineinsulin nur in einer Aminosäure.

Insulinmoleküle lagern sich in verschiedenen Kristallisationsformen zusammen. Bei physiologischen Konzentrationen von weniger als 1 nmol liegt Insulin als Monomer vor. Bei höheren Konzentrationen kommt es zur Selbstassoziation von 2 Monomeren zu einem Dimer. In Anwesenheit von Zinkionen aggregieren 3 Dimere zu einer ringförmigen Struktur um 2 Zn^{2+} zu einem Hexamer. Die Assoziationen zu Dimeren und Hexameren erfolgen vorwiegend über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Seitenketten von Aminosäuren der B-Kette.

2.2.2 Biosynthese und Sekretion des Insulins

Die Biosynthese des Insulins erfolgt schrittweise über zwei Vorstufen:

- Präproinsulin und
- Proinsulin.

Das funktionsfähige Insulin wird zunächst gespeichert und auf einen Sekretionsreiz hin an den perikapillären Raum abgegeben (Exozytose). Am Anfang der Signalkette, die die Insulinsynthese und Sekretion steuert, steht die β -Zellglukokinase als Glukosesensor der β -Zelle. Die Aktivität der Präproinsulinsynthese bzw. die Transkriptionsrate am Insulingen wird durch eine Reihe von Transkriptionsfaktoren gesteuert. Einzelgenmutationen an Genen, die das Enzym Glukokinase und verschiedene Transkriptionsfaktoren kodieren, sind als Ursachen der verschiedenen Formen des MODY-Typ-Diabetes identifiziert worden.

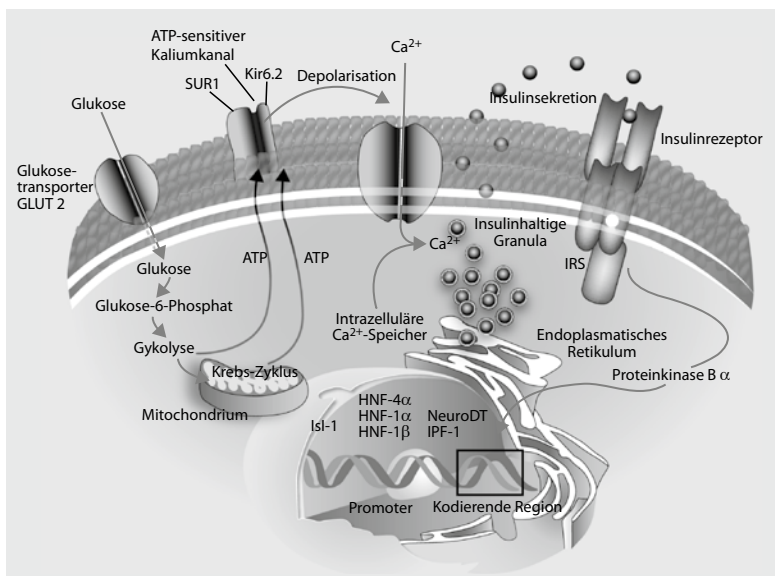
Ablauf der Insulinsynthese und Sekretion

In den Ribosomen der β -Zellen beginnt die Insulinsynthese mit der Bildung von zwei einkettigen Vorläufern, dem Präproinsulin und dem Proinsulin. Das Proinsulin ist ein Polypeptid, das die A- und B-Kette des Insulins und ein »connecting peptide« (C-Peptid) enthält. Das C-Peptid verbindet die endständige Karboxylgruppe der B-Kette mit der endständigen Aminogruppe der A-Kette. Das Proinsulin weist nur etwa 1–3 % der biologischen Wirksamkeit des Insulins auf. Allerdings besitzt Proinsulin ausgeprägte antigene Eigenschaften. Trypsinähnliche Proteasen spalten das Proinsulin in C-Peptid und Insulin.

Steuerung der Insulinsynthese und Sekretion

Die Transkriptionsfaktoren Hepatocyte Nuclear Factor(HNF)-1- α , HNF-1- β und HNF-4- α regulieren nicht nur die Expression von Insulin, sondern auch die von anderen Proteinen, die bei der Steuerung des Glukosetransports, der Glykolyse und des mitochondrialen Stoffwechsels und damit der Insulinsekretion beteiligt sind. Mutationen dieser Gene verursachen Störungen der Insulinsynthese und Sekretion, insbesondere bei der Antwort auf verschiedene Sekretionsreize, deren wichtigster die Glukose ist. Mutationen des HNF-1- α -Gens werden dem MODY-3 zugeordnet, solche des HNF-1- β -Gens dem MODY-5 und die des HNF-4- α -Gens dem MODY-1. Es ist damit zu rechnen, dass in Zukunft weitere Genmutationen und damit neue MODY- oder MODY-ähnliche Diabetestypen identifiziert werden.

In ■ Abb. 2.1 sind Ablauf und Regulation der glukoseinduzierten Insulinsynthese und Sekretion in der β -Zelle schematisch dargestellt. Der Glukosetransport in die β -Zelle erfolgt energieunabhängig entsprechend dem Konzentrationsgefälle. Der passive Transport durch die beiden Lipidschichten der Zellmembran erfordert



■ **Abb. 2.1** Ablauf und Regulation der Insulinsynthese und Sekretion in der β -Zelle: Einstrom von Glukose in die β -Zelle mit Hilfe des Glukosetransporters GLUT 2. Glukokinase katalysiert den Transfer von ATP auf Glukose mit Bildung von Glukose-6-Phosphat. Die Bildung von ATP in Glykolyse und Krebszyklus führt zum Verschluss des ATP-sensitiven K^{+} -Kanals, zur Depolarisation der Plasmamembran und zum Einstrom von extrazellulärem Ca^{2+} , das gemeinsam mit intrazellulärem Ca^{2+} die Fusion der Speichergranula mit der Plasmamembran bewirkt. Durch Zerreißen der Membran wird Insulin in die Zirkulation sezerniert (Exozytose). Die Insulinsynthese erfolgt im endoplasmatischen Retikulum und wird durch eine Reihe von Transkriptionsfaktoren reguliert, u. a. durch die MODY-assozierten Transkriptionsfaktoren HNF-4 α (MODY-1), HNF-1 α (MODY-3), HNF-1 β (MODY-5), IPF-1 bzw. PDX-1 (MODY-4) und NeuroD 1 (MODY-6)

die Bindung an spezifische Carrier-Proteine, die Glukosetransporter. Der Glukosetransporter GLUT 2 ermöglicht den Einstrom in die β -Zelle. Die β -Zellglukokinase katalysiert den Transfer von Phosphat aus ATP (Adenosintriphosphat) auf Glukose und wirkt durch die Bildung von Glukose-6-Phosphat als Glukosesensor der β -Zelle. Die Glukokinase-reaktion steuert damit das Ausmaß des Einstroms von Glukose in die Stoffwechselwege der Glykolyse und des Krebszyklus. Die hepatische Glukokinase ermöglicht den Aufbau von Glykogen aus Glukose. Heterozygote Mutationen des Glukokinasegens haben einen MODY-2, homozygote einen neonatalen Diabetes zur Folge. Die Plasmaglukose ist bei

Glukokinasemangel sowohl durch die verminderte glukoseinduzierte Insulinsekretion wie durch die verminderte Glykogenspeicherung in der Leber erhöht.

Die Bereitstellung von ATP aus Glykolyse und Krebszyklus führt zum Verschluss des ATP-sensitiven K^+ -Kanals. Dadurch kommt es zur Depolarisation der Plasmamembran und zum Einstrom von extrazellulärem Kalzium. Das bewirkt, zusammen mit intrazellulärem Kalzium, das aus Speichern mobilisiert wird, eine Fusion der Insulin enthaltenden Speichergranula mit der Plasmamembran. Bei Zerreißen der Membran wird Insulin im Sinne einer Exozytose in die Zirkulation sezerniert.

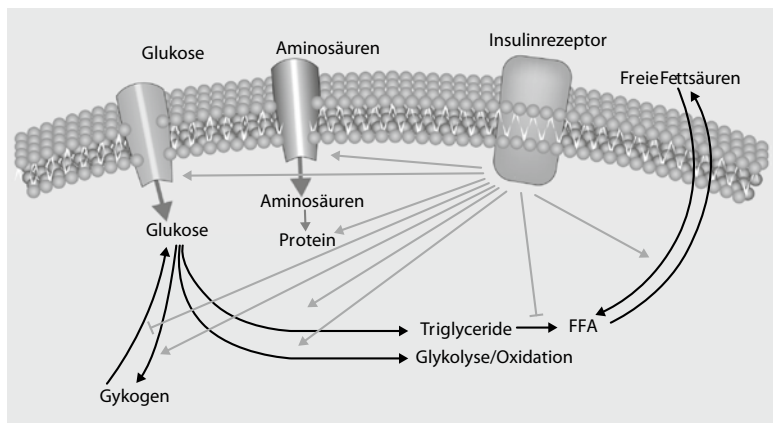
2.2.3 Clearance und Degradation des Insulins

Sämtliche Insulin-sensitiven Gewebe können Insulin nicht nur aufnehmen, sondern auch abbauen. Clearance und Degradation des Insulins werden durch den Insulinrezeptor vermittelt. Die wichtigsten Organe für die Insulin-Clearance sind die Leber (50 %) und die Niere (25 %). Wegen der Notwendigkeit, auf Veränderungen der Blutglukosekonzentration schnell zu reagieren, besitzt das Insulin eine sehr kurze Halbwertszeit. Sie liegt bei physiologischer Sekretion in das Pfortadersystem zwischen 4 und 6 min. Bei Patienten mit Diabetes, die Insulin intrakutan injizieren, ist die Halbwertszeit verlängert, da nicht die Leber, sondern die Niere erstes Zielorgan der Insulin-Clearance ist. Die Insulin-Clearance der Niere spielt bei Insulin-behandelten Patienten eine sehr viel wichtigere Rolle als bei Stoffwechselgesunden, da subkutan injiziertes Insulin primär die Niere und erst sekundär die Leber passiert. Bei Niereninsuffizienz ist daher der Insulinbedarf dramatisch reduziert.

2.2.4 Wirkung des Insulins

Insulin stimuliert die Aufnahme von Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren in die Zellen. Es erhöht die Aktivität bzw. Expression von Enzymen, die die Synthese von Glykogen, Lipiden und Proteinen katalysieren, während es die Aktivität bzw. Expression der Enzyme hemmt, die für deren Abbau zuständig sind. Insulin steuert die Glukosehomöostase, indem es die Glukoseaufnahme und Glykolyse in Muskulatur und Fettgewebe fördert und die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber hemmt. Insulin ist damit der wichtigste Regulator des Gleichgewichts zwischen Glukoseabsorption im Darm, Glukoseproduktion in der Leber und Glukoseaufnahme und Abbau in den peripheren Geweben (■ Abb. 2.2).

Die vielfältigen Insulinwirkungen werden über einen spezifischen Insulinrezeptor an die Zielzellen vermittelt. Durch ihn werden Signaltransduktionsmecha-



■ **Abb. 2.2** Regulation des Stoffwechsels durch Insulin: Über den Insulinrezeptor fördert Insulin die Synthese und Speicherung von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen. Es hemmt deren Abbau und Abgabe an die Zirkulation. Insulin stimuliert die Aufnahme von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren in die Zellen. Es erhöht die Expression und Aktivität von Enzymen, die die Glykogen-, Lipid- und Proteinsynthese katalysieren, und hemmt die Expression und Aktivität von Enzymen, die deren Degradation katalysieren. FFA freie Fettsäuren. (Adaptiert nach Saltiel u. Kahn 2001)

nismen in Gang gesetzt, die das Insulinsignal an die intrazellulären Stoffwechselsysteme weiterleiten. Insulin bewirkt einerseits die Aktivierung bzw. Inaktivierung von Enzymen des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels (z. B. durch Phosphorylierungen bzw. Dephosphorylierungen), andererseits reguliert es die Enzymaktivitäten durch die Stimulation bzw. Hemmung der Transkription der Gene, die diese Enzyme exprimieren.

- **Insulinmangel bei Typ-1-Diabetes (Prärezeptorstörung) und Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes (Rezeptor- bzw. Postrezeptorstörung) führen zu einer erheblichen Dysregulation der komplexen intrazellulären Stoffwechselvorgänge.**

Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Insulin fördert den Glukosetransport in die Zellen von Muskulatur und Fettgewebe, die Glykolyse in allen Geweben und die Glykogensynthese in Leber und Muskulatur. Es hemmt dagegen die Glykogenolyse in Leber und Muskulatur und die Glukoneogenese in der Leber.

Insulin erhöht die Transportrate von Glukose durch die Zellmembran in das Fett- und Muskelgewebe. Etwa 75 % des Insulin-abhängigen Glukosetransportes betrifft die Muskulatur, nur ein kleiner Teil das Fettgewebe. Insulin fördert den Glukosetransport, indem es die Translokation des Glukosetransporters GLUT 4 aus einem intrazellulären Pool an die Zelloberfläche stimuliert. Die maximale Transportrate des für Muskel- und Fettzellen zuständigen GLUT 4 liegt im physiologischen Blutglukosebereich bei 5 mmol und kann durch Insulin um den Faktor 15–40 gesteigert werden. Mit Hilfe des Insulin-regulierten Glukosetransportes über GLUT 4 ist es daher möglich, die postprandiale Blutglukosekonzentration innerhalb physiologischer Grenzen zu halten, auch wenn unterschiedlichste Mengen von Glukose aus dem Darm resorbiert werden.

Die Funktion des für die Leberzellen und die β -Zelle zuständigen Glukosetransporters GLUT 2 wird dagegen nicht durch Insulin beeinflusst. Die maximale Transportrate von GLUT 2 liegt allerdings mit 17–20 mmol sehr hoch. Daher ist in der Leber ein bidirektionaler Glukosetransport über den gesamten Bereich unterschiedlicher Glukosekonzentrationen möglich. Die Glukoseaufnahme verläuft daher bei Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion durch Insulin genauso ungestört wie die Glukoseabgabe bei Stimulierung der Glukoseproduktion durch Glukagon. Auch die β -Zelle kann proportional, entsprechend dem Konzentrationsgefälle, Glukose aus dem Blut aufnehmen, auch noch bei sehr hohen Blutglukosekonzentrationen. Das ist wichtig, da die für die Glukosehomöostase notwendige Insulinsekretionsrate von der intrazellulären Glukosekonzentration der β -Zelle bestimmt wird.

Die Glykolyserate wird durch Insulin deutlich erhöht. Insulin fördert nicht nur die Aktivität, sondern auch die Expression der bei der Glykolyse beteiligten Enzyme. Intrazellulär steigert Insulin die Aktivität verschiedener Schlüsselenzyme der Glykolyse. Zunächst wird die Hexokinase aktiviert, die nach Aufnahme von Glukose in die Zelle die Bildung von Glukose-6-Phosphat katalysiert, später die Phosphofruktokinase-1 (PFK-1), durch die Fruktose-6-Phosphat in Fruktose-1,6-Diphosphat umgesetzt wird. Außerdem stimuliert Insulin die Aktivität der Phosphofruktokinase-2 (PFK-2), die durch Bildung von Fruktose-2,6-Diphosphat aus Fruktose-6-Phosphat ebenfalls die Aktivität der PFK-1 stimuliert und damit zur vermehrten Bildung von Fruktose-1,6-Diphosphat beiträgt. Durch hohe Fruktose-1,6-Diphosphat-Spiegel wird wiederum die Pyruvatkinase stimuliert, sodass die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat in Pyruvat gesteigert wird, aus dem schließlich Acetyl-CoA (Acetyl-Coenzym A), das Endprodukt der Glykolyse, entsteht.

- **Insulin stimuliert die Glykogensynthese und hemmt die Glykogenolyse.**
Das in den meisten Geweben nachweisbare Glykogen stellt eine jederzeit mobilisierbare Speicherform der Glukose dar. Die wichtigsten Glykogendepots sind in Leber und Muskulatur lokalisiert.

Wenn nach einer Mahlzeit die Glykogendepots gefüllt sind, wird fast die gesamte in Leber und Muskulatur eintretende Glukose zu Laktat abgebaut bzw. im Krebszyklus oxidiert. In der Muskulatur regelt der Glykogengehalt des Gewebes auch den Glukoseeinstrom, d. h., bei vollen Glykogendepots wird der Glukoseeinstrom gehemmt. Drei bis vier Stunden nach einer Mahlzeit, d. h. während der Postabsorptionsphase, beginnt die Leber, Glukose an die Blutzirkulation abzugeben. Die Glukose stammt zunächst fast ausschließlich aus der Glykogenolyse.

Andere Gewebe können ebenfalls Glykogen speichern. Da sie jedoch keine Glukose-6-Phosphatase-Aktivität aufweisen und daher keine freie Glukose freisetzen können, spielen sie für die Glukosehomöostase eine nachgeordnete Rolle. Das gilt v. a. für die Muskulatur, die insgesamt mehr Glykogen speichern kann als die Leber. Das Muskelglykogen wird bei Muskeltätigkeit, aber auch durch Anoxie, mobilisiert und bis zum Glukose-1-Phosphat abgebaut, um für die eigene Energiegewinnung bereitgestellt zu werden.

Die Phosphorylaseaktivität ist 50-mal größer als die der Glykogensynthese. Um die Glykogenolyse effektiv zu hemmen, muss daher die maximale Phosphorylaseaktivität durch Insulin um 99 % reduziert werden. Im Wechselspiel zwischen Glykogensynthese und Glykogenolyse spielt daher die Hemmung der Phosphorylaseaktivität eine entscheidende Rolle.

Auf molekularer Ebene kommt die Blockierung der Phosphorylaseaktivität durch die Reduktion des Phosphorylierungsgrades und damit die Deaktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase zustande. Dadurch wird die aktive Phosphorylase A in die inaktive Phosphorylase B transformiert.

➤ **Insulin hemmt die Produktion und Freisetzung von Glukose aus der Leber nicht nur durch die Hemmung der Glykogenolyse, sondern auch durch die Blockierung der Glukoneogenese.**

Der Begriff Glukoneogenese beschreibt die Bildung von Glukose aus verschiedenen Substraten, ausgenommen Monosacchariden und Glykogen. Glukoneogenese findet nicht nur in der Leber, sondern in geringem Maße auch in der Nierenrinde statt. Aminosäuren, insbesondere Alanin und Glutamin, sowie Laktat und Glycerol sind die wichtigsten Substrate für die Glukoneogenese.

Die Aminosäuren stammen vorwiegend aus dem Proteinkatabolismus der Skelettmuskulatur. Dabei nimmt das Alanin eine Schlüsselstellung ein. Es stammt nicht nur aus dem Abbau der intrazellulären Proteine, sondern es wird auch im Muskelgewebe im Glukose-Alanin-Glukose-Zyklus durch Transaminierung aus Pyruvat gebildet. Keine andere Aminosäure wird in dem Maße von der Muskulatur abgegeben und von der Leber aufgenommen und zu Glukose umgewandelt wie Alanin.

Ein Drittel des für die Glukoneogenese utilisierten Laktats stammt aus Geweben mit anaerobem Stoffwechsel, z. B. Erythrozyten, Leukozyten, Nierenmark und

Retina, zwei Drittel aus Skelettmuskulatur, Dünndarm, Haut und Fettgewebe. Laktat wird zunächst zu Pyruvat, dann über Oxalazetat und Phosphoenolpyruvat zu Glukose umgewandelt.

Das Ausmaß der Glukoneogenese wird in erster Linie über das Substratangebot gesteuert, d. h., hohe Konzentrationen von Aminosäuren, Laktat und Glycerol steigern die Glukoneogenese. Durch Erhöhung der Glukosekonzentration wird die Glukoneogenese dagegen blockiert. Insulin vermindert die Freisetzung von Aminosäuren aus Proteinen durch Hemmung der Proteolyse, die von Glycerol und Fettsäuren aus Triglyzeriden durch Hemmung der Lipolyse und die von Laktat durch Stimulierung der Pyruvatdehydrogenase.

Auf molekularer Ebene hemmt Insulin die Glukoneogenese durch die direkte Beeinflussung der Aktivität einer Reihe von Glukoneogeneseenzymen und durch die Hemmung der Expression von Genen, die diese Enzyme kodieren.

Insulinwirkung auf den Fettstoffwechsel

Insulin stimuliert die Lipogenese, d. h. die Synthese von Fettsäuren und Triglyzeriden. Es vermindert dagegen die Lipolyserate v. a. im Fettgewebe und senkt damit den Plasmaspiegel von freien Fettsäuren. Insulin hemmt die Fettsäureoxidation in Muskulatur und Leber und vermindert die Bildung von Ketonen in der Leber.

Lipogenese

Insulin vermittelt nicht nur die Aufnahme von Glukose in die Adipozyten, sondern es fördert auch den glykolytischen Abbau von Glukose. Als Endprodukt der Glykolyse entsteht Acetyl-CoA, das durch Karboxylierung in Malonyl-CoA, das Ausgangssubstrat der Fettsäuresynthese, umgewandelt wird. Die vermehrt anfallenden Fettsäuren werden zu Triglyzeriden nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in anderen Geweben verestert.

Insulin fördert die Lipogenese jedoch nicht nur durch ein vermehrtes Substratangebot, sondern auch durch die direkte Aktivierung der Lipid-synthetisierenden Enzyme (z. B. Pyruvatdehydrogenase, Acetyl-CoA-Carboxylase, Fettsäuresynthase) sowie durch die Expression der Gene, die diese Enzyme kodieren.

Lipolyse, Fettsäureoxidation und Ketogenese

Insulin hemmt die Lipolyse durch die Verminderung von cAMP, indem es eine cAMP-spezifische Phosphodiesterase stimuliert. Dadurch wird die cAMP-abhängige Proteinkinase A gehemmt, die für die Phosphorylierung, d. h. Aktivierung der Lipase, zuständig ist. Die Aktivität der Lipase wird durch Insulin jedoch nicht nur über die Proteinkinaseblockierung gehemmt, sondern auch durch eine Phosphataseaktivierung. Dadurch wird die durch Phosphorylierung aktivierte Lipase vermehrt dephosphoryliert und damit inaktiviert.

Das Fettgewebe ist der wichtigste Triglyzeridspeicher des Körpers. Durch die Lipolyse werden langkettige Fettsäuren freigesetzt und über das Blut an verschiedene Gewebe transportiert, um dort oxidiert zu werden. Durch die Fettsäureoxidation z. B. in der Muskulatur wird nicht nur Energie freigesetzt, sondern auch die Utilisationsrate von Glukose herabgesetzt. Darüber hinaus wird jedoch auch die Oxidationsrate der Fettsäuren durch ein vermehrtes Glukoseangebot gesenkt. Es besteht daher eine reziproke Beziehung zwischen den Oxidationsraten der beiden Substrate. Dieser Kontrollmechanismus wird auch als Glukose-Fettsäure-Zyklus bezeichnet.

Der umsatzbestimmende Faktor der Fettsäureoxidation ist daher die Lipolyse im Fettgewebe, durch die die Konzentration der Fettsäuren im Blut erhöht wird. Insulin hemmt durch Blockierung der Aktivität der Fettgewebslipase die Lipolyse, senkt dadurch die Plasmaspiegel der Fettsäuren und vermindert deren Oxidation.

Glukagon hat eine entgegengesetzte Wirkung. Durch Erhöhung der Konzentration von Acyl-CoA steigert es die Aktivität der Lipase und damit die Lipolyse. Fettsäuren werden vermehrt für die Oxidation bereitgestellt.

Das Schlüsselenzym der Fettsäureoxidation ist die Karnitin-Palmitoyl-Transferase 1. Sie katalysiert die Bildung von Fettsäurekarnitin (Acylkarnitin), wodurch die Passage der aktivierten Fettsäuren (Fettsäure-Acyl-CoA) durch die mitochondriale Membran erleichtert und deren Oxidation gesteigert wird.

Malonyl-CoA, dessen Bildung durch Acetyl-CoA-Carboxylase katalysiert wird, ist einerseits das Ausgangssubstrat der Fettsäuresynthese. Bei hohem Glukoseangebot mit entsprechender Insulinwirkung wird durch gesteigerte Glykolyse vermehrt Malonyl-CoA gebildet und damit die Fettsäuresynthese gefördert. Andererseits hemmt Malonyl-CoA die Aktivität der Karnitin-Palmitoyl-Transferase 1. Dadurch wird die Bildung von Acyl-Karnitin vermindert und die Passage von Fettsäure-Acyl-CoA in die Mitochondrien blockiert. Die Fettsäureoxidation wird gehemmt.

Bei Glukose- bzw. Insulinmangel ist durch die verstärkte Glukagonwirkung nicht nur die Lipolyse gesteigert und damit die Bereitstellung von Fettsäuren erhöht, sondern auch die Malonyl-CoA-Bildung durch Hemmung der Glykolyse vermindert. Dadurch ist die Fettsäuresynthese gehemmt und die Karnitin-Palmitoyl-Transferase 1 kann ungehemmt wirksam werden. Durch die vermehrte Bildung von Acylkarnitin wird der Einstrom von aktivierten Fettsäuren in die Mitochondrien erheblich gesteigert. Der vermehrte Einstrom von Fettsäure-Acyl-CoA führt dazu, dass die Fettsäuren nicht nur zur Energiegewinnung oxidiert, sondern auch im Hydroxymethylglutaryl-Zyklus zu β -Hydroxybutyrat und Azetazetat im Sinne einer gesteigerten Ketogenese transformiert werden.

Insulinwirkung auf den Proteinstoffwechsel

- **Insulin stimuliert die Proteinsynthese in Muskulatur, Fettgewebe, Leber und anderen Geweben und blockiert die Proteolyse v. a. in der Muskulatur. Insulin steigert die Transportrate von Aminosäuren in verschiedene Gewebe, insbesondere in die Leber.**

Die Proteinsynthese wird durch das Substratangebot, d. h. die Bereitstellung von Aminosäuren, v. a. Leuzin, und in der Muskulatur auch durch das Ausmaß der Bewegungsaktivität gesteuert. Insulin erhöht die Proteinsyntheserate und blockiert den Proteinabbau durch die Aktivierung eines Enzymsystems, das als »mammalian target of rapamycin« (mTOR) bezeichnet wird. mTOR gehört zur Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase-(PI(3)K-)Familie und wirkt v. a. als Serinkinase.

Die durch Insulin initiierte Aktivierung von mTOR erfolgt über die konsekutive Aktivierung der drei Enzyme

- PI(3)K,
- Phosphoinositide-dependent Proteinkinase (PDK 1) und
- Proteinkinase B (PK).

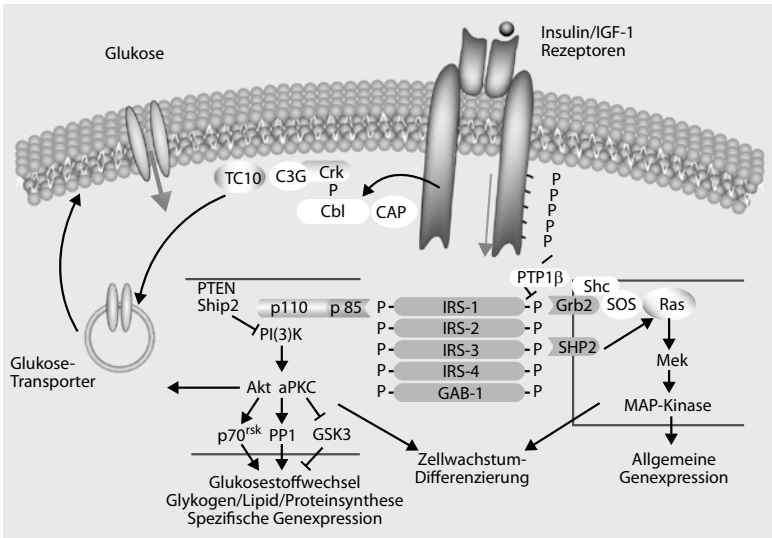
Als Aktivierungssignale sind neben Insulin auch Aminosäuren und »insulin-like growth factor 1« (IGF-1) beteiligt. Die Aktivierung von mTOR erfolgt letztlich durch die Phosphorylierung eines Serinrestes durch PKB. Sie kann durch Aminosäuren-deprivation oder den PI(3)K-Hemmer Wortmannin blockiert werden. Das aktivierte mTOR kontrolliert die mRNA-Translationsreaktionen der Proteinsynthese.

2.2.5 Insulinrezeptor

Der Insulinrezeptor gehört zur Unterfamilie der Rezeptor-Tyrosinkinasen, zu denen auch der IGF-1-Rezeptor und der »insulin receptor-related receptor« (IRR) gehören. Beim Insulinrezeptor handelt es sich um ein tetrameres Protein, das aus einer dimeren extrazellulär gelegenen α -Untereinheit mit einer Bindungsstelle für das Insulinmolekül und einer extra-, überwiegend jedoch intrazellulär gelegenen, ebenfalls dimeren β -Untereinheit besteht. Die β -Untereinheit enthält die Tyrosinkinase. Beide Untereinheiten sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden. Die Synthese des Rezeptors erfolgt über ein einzelnes Polypeptid (Prorezeptor), das durch Proteolyse und Disulfidbrückenbildung in den reifen Rezeptor umgewandelt wird.

In ■ Abb. 2.3 sind die wichtigsten Schritte der Signaltransduktion über den Insulinrezeptor dargestellt.

Die wichtigste Prärezeptorstörung ist der durch verminderte oder fehlende Insulinsekretion bedingte relative bzw. totale Insulinmangel beim Typ-1-Diabetes.



■ **Abb. 2.3** Signaltransduktion über den Insulinrezeptor. Der Insulinrezeptor katalysiert als Tyrosinkinase die Phosphorylierung von Zellproteinen (z. B. IRS-1–4), die an die SH2-Domänen anderer Signalmoleküle andocken und sie aktivieren, z. B. die Untereinheiten p 85 und p 110 der PI(3)K mit Konsequenzen für die Glykogen-, Lipid- und Proteinsynthese, oder die SHP2 mit Aktivierung der MAP-Kaskade, die die Genexpression vieler Enzyme reguliert. Der Glukosetransporter GLUT 4 wird über den Adaptor-Protein-Komplex Cbl-CAP mit den Signalproteinen C3G und TC 10 aktiviert. Die verschiedenen Signaltransduktionswege wirken in konzertierter Weise auf die Koordination der GLUT-4-Vesikeltransporte, der Enzymaktivierung und Inaktivierung und der Genexpression und damit auf die Regulation des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels. (Adaptiert nach Saltiel u. Kahn 2001)

Störungen auf Rezeptorebene können durch eine verminderte Insulinbindung auf α -Untereinheitenebene oder eine gestörte Signalübermittlung auf β -Untereinheitenebene bedingt sein. Postrezeptordefekte sind Störungen im Bereich des oxidativen und nichtoxidativen Glukosestoffwechsels, der Glukoneogenese, der Glykogensynthese und Glykogenolyse, der Lipogenese und Lipolyse sowie der Proteinsynthese und Proteolyse. Die Assoziation und Dissoziation des Insulins an seinem Rezeptor ist in den verschiedenen Geweben (Adipozyten, Leberzellen, Muskelzellen) unterschiedlich ausgeprägt. Die Insulinbindung an den Rezeptor ist schließlich auch vom Ausmaß des Insulinangebots abhängig. So führt ein Überangebot von Insulin zur Verminderung der Rezeptorbindung (Down-Regulation), ein Minderangebot zu erhöhter Bindungsaffinität (Up-Regulation).

Zusammenwirken der verschiedenen Schritte der Insulinsignaltransduktion und Koordination der wichtigsten Insulinwirkungen

- Proteintranslokation zur Zellmembran (GLUT-4-Vesikeltransport)
- Stimulation des Membrantransports (Glukose, Fettsäuren, Aminosäuren, Ionen)
- Stimulation der Glykogenese in Leber und Muskulatur
- Stimulation der Lipogenese im Fettgewebe
- Stimulation der Proteinsynthese in Muskulatur, Fettgewebe und Leber
- Hemmung der Glukoneogenese in der Leber
- Hemmung der Lipolyse in Leber und Fettgewebe
- Hemmung der Proteolyse in verschiedenen Geweben
- Regulation der Zellproliferation und Zelldifferenzierung in verschiedenen Geweben

Intrazellulär wirkt Insulin meist über die Aktivierung bzw. Inaktivierung von Enzymen (Phosphorylierungs- bzw. Dephosphorylierungsreaktionen) und die Hemmung bzw. Stimulation der Transkription von Genen, die für die Expression der beteiligten Enzyme zuständig sind.

➤ **Beim Insulinmangel des Typ-1-Diabetes liegt eine typische Prärezeptorstörung vor, bei der Insulinresistenz des Typ-2-Diabetes dagegen eine Rezeptor- bzw. Postrezeptorstörung.**

2.2.6 Insulinresistenz

Die bei Adipositas und Typ-2-Diabetes auftretende Insulinresistenz ist durch Defekte auf verschiedenen Funktionsebenen charakterisiert. Die Insulinsensitivität kann durch Verminderung der Konzentration des Insulinrezeptors in unterschiedlichen Geweben beeinflusst werden, aber auch durch die Reduzierung der Tyrosinkinaseaktivität, der Konzentration und Aktivität der IRS, der Aktivität der PI(3)K und seiner Untereinheiten, der Glukosetransporter-Translokation (GLUT 4) und der Aktivität weiterer intrazellulärer Enzyme. Auch das Fettgewebe verändert die Insulinsensitivität durch die Freisetzung freier Fettsäuren und die Sekretion von Hormonen, den sog. Adipokinen.

Genetische Defekte des Insulinrezeptors sind zwar sehr selten, sie gehen allerdings mit den schwersten Formen der Insulinresistenz einher (z. B. Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom, Typ-A-Syndrom der Insulinresistenz).

Beim polygenetisch vererbbaeren Typ-2-Diabetes ist die Insulinresistenz sehr unterschiedlich ausgeprägt. Ursache hierfür ist u. a. ein Polymorphismus der für

die Kodierung der Proteine zuständigen Gene, die die Insulinsekretion, die Insulinsignalübertragung und die komplexen Vorgänge des Intermediärstoffwechsels kontrollieren.

Die Insulinsensitivität wird auch durch das Fettgewebe beeinflusst. Die bei Typ-2-Diabetes und Adipositas auftretende Insulinresistenz wird durch die aus dem Fettgewebe stammenden freien Fettsäuren deutlich verstärkt. So hemmen die freien Fettsäuren die Glukoseaufnahme, die Glykogensynthese und die Glukoseoxidation und fördern die hepatische Glukosebereitstellung. Außerdem vermindern sie die Insulinsensitivität durch Hemmung der Insulin-stimulierten IRS-1-Phosphorylierung und der IRS-1-assoziierten PI(3)K-Aktivität auf Postrezeptorebene.

Schließlich wird die Insulinsensitivität durch einige Hormone beeinflusst, die vom Fettgewebe sezerniert und als Adipokine bezeichnet werden. Leptin wirkt auf Rezeptoren des ZNS, hemmt die Nahrungsaufnahme und fördert die Energiebereitstellung. Leptinmangel oder -resistenz sind durch eine ausgeprägte Insulinresistenz charakterisiert. Die Zufuhr von exogenem Leptin verbessert dagegen die Insulinsensitivität und damit die Glukosetoleranz.

Weitere von den Adipozyten sezernierte Adipokine sind das Adiponektin und das Resistin. Die Substitution von Mäusen mit Adiponektin vermindert die Insulinresistenz, die Plasmaspiegel von freien Fettsäuren und den Triglyzeridgehalt in Muskulatur und Leber. Bei lipoatrophischen Mäusen wird die Insulinresistenz durch die kombinierte Behandlung mit Leptin und Adiponektin aufgehoben, während die isolierte Zufuhr von Leptin bzw. Adiponektin die Insulinresistenz nur vermindert.

2.2.7 Messung der Insulinkonzentration, Sekretion und Sensitivität

Das Insulin weist erhebliche basale und postprandiale Konzentrationsschwankungen im Plasma auf (0–200 $\mu\text{U/ml}$). Die Basalwerte betragen 10–20 $\mu\text{U/ml}$, die Postprandialwerte steigen bis 100 $\mu\text{U/ml}$. Bei Kindern werden niedrigere Werte gemessen. Sie steigen jedoch während der Pubertät an. Die tägliche Insulinsekretion liegt bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0,8 und 1,2 I.E./kg KG. Die Insulinsekretion erfolgt pulsatil in zwei Phasen, einer kurzen 1. Phase (10 min) und einer längeren 2. Phase (50–100 min). Die klassischen Clamp-Tests zur Bestimmung der Insulinsekretion und Sensitivität sind durch Berechnungsmethoden ergänzt worden, die entweder Basalwerte für Glukose und Insulin oder Befunde des oGTT verwenden. Die mit unterschiedlichen Formeln ermittelten Indizes (HOMA, QUICKI, ISI usw.) korrelieren gut mit den Ergebnissen der sehr viel aufwendigeren Clamp-Tests (s. unten).

Messung der Insulinkonzentration

Die β -Zelle sezerniert neben Insulin äquimolare Mengen von C-Peptid sowie in geringem Maße auch intaktes und Split-Proinsuline. Proinsuline werden von der Leber nicht extrahiert. Daher weisen sie im Vergleich zu Insulin (5 min) eine relativ lange Halbwertszeit auf (90 min). Da Proinsuline im Plasma akkumulieren, entfallen basal etwa 15–20 % der Gesamtmenge von Insulin und Proinsulin auf Proinsuline. Die mit klassischen Radioimmunoassays bestimmten Insulinwerte lagen wegen der Kreuzreaktivität mit Proinsulinen deutlich höher als die mit modernen Methoden gemessenen. Die Insulin-Assays werden am meisten durch Antiinsulin-Antikörper und Hämolyse gestört. C-Peptid-Radioimmunoassays sind weniger genau und kostenaufwendiger.

Die Insulinkonzentration ist durch ausgeprägte Schwankungen gekennzeichnet. Das hängt u. a. damit zusammen, dass das Insulin pulsatil sezerniert wird. Einer kurzen 1. Phase von etwa 10 min Dauer folgt eine längere 2. Phase von 50–100 min Dauer. Diese Oszillationen sind für die Glukosehomöostase notwendig. Sie sind nach Glukosebelastung bzw. nach Nahrungsaufnahme sehr viel ausgeprägter. Bei verminderter Glukosetoleranz, Typ-2-Diabetes und im Alter sind sie weniger ausgeprägt. Für eine normale Glukoseregulation ist die Insulinsekretion der 1. Phase von besonderer Bedeutung.

Die Insulinkonzentration beträgt beim nüchternen Stoffwechselgesunden venös und arteriell 10–20 $\mu\text{U/ml}$. Im Pfortaderblut liegt sie 2- bis 3-fach höher. Andere Autoren geben Nüchternwerte zwischen 10 und 15 $\mu\text{U/ml}$ in arteriellem und Werte zwischen 17 und 40 $\mu\text{U/ml}$ im Pfortaderblut an. Bei Kindern liegen die Basalwerte eher niedriger (zwischen 5 und 10 $\mu\text{U/ml}$). Bei sehr niedriger Blutglukosekonzentration werden Werte von nahezu 0–2 $\mu\text{U/ml}$ gemessen.

Nach Nahrungsaufnahme werden arteriell Spiegel bis 100 $\mu\text{U/ml}$ sowie portal Konzentrationen bis 180 $\mu\text{U/ml}$ gemessen. Daraus geht hervor, dass die Leber fast 50 % des vom Inselzellsystem in den Pfortaderkreislauf sezernierten Insulins extrahiert.

Während der Pubertät treten deutlich erhöhte Insulinnüchternwerte auf. Die Insulinkonzentration nach oraler oder intravenöser Glukosebelastung ist bei Jugendlichen ebenfalls gegenüber der bei Kindern erhöht. Bei Mädchen liegen die Werte meist noch höher als bei Jungen. Ursache dieser basal und nach Stimulation erhöhten Plasmaspiegel von Insulin bei Jugendlichen ist die durch Wachstumshormon und wahrscheinlich auch durch Sexualhormone bedingte Verminderung der Insulinsensitivität während der Pubertät.

Stoffwechselgesunde Freiwillige sezernieren basal, d. h. ohne Nahrungszufuhr, 14–17 μU Insulin pro Minute, das sind etwa 1 I.E./h bzw. 24 I.E./Tag. Das entspricht einer Basalinsulinsekretion von etwa 0,35 I.E./kg KG und Tag. Bei Kindern und Jugendlichen werden während eines Fastentages entsprechende Basalin-

sulinwerte nachgewiesen. Die orale Gabe von 12 g Glukose erfordert die Bereitstellung von etwa 1,35 I.E. Insulin.

2

Unter Berücksichtigung dieser Daten weist ein etwa 10-jähriges Kind mit einem Körpergewicht von 30 kg folgenden täglichen Insulinbedarf auf:

- nahrungsunabhängige Basalinsulinsekretion: 10,5 I.E. (0,35 I.E./kg KG),
- nahrungsabhängige Prandialinsulinsekretion (bei Zufuhr kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel, die 14×10 g Glukose äquivalent sind): 19 I.E. (0,65 I.E./kg KG).

Insgesamt werden etwa 1,0 I.E. Insulin/kg KG und Tag benötigt. Der ermittelte Wert für den Insulintagesbedarf entspricht den klinischen Erfahrungen mit der differenzierten Prandial- und Basalinsulinsubstitution von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. Der tägliche Insulinbedarf liegt bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern eher niedriger (0,8 I.E./kg KG), bei Jugendlichen dagegen oft deutlich höher (bis 1,5 I.E./kg KG).

Messung der Insulinsekretion und Sensitivität

Insulin nimmt unter den Hormonen eine Sonderstellung ein, weil seine Wirkung nicht nur von der Änderung seiner Sekretionsraten, sondern auch von seiner Sensitivität in verschiedenen Geweben abhängt. Insulinsekretion und Sensitivität beeinflussen sich gegenseitig. Jede Verminderung der Insulinsensitivität wird durch eine Steigerung der Insulinsekretion beantwortet. Dadurch wird eine Hyperglykämie normalerweise verhindert. Wenn eine Insulinresistenz vorliegt und die β -Zellen nicht mehr in der Lage sind, kompensatorisch vermehrt Insulin zu sezernieren, nimmt die Hyperglykämie zu, die Nüchternblutglukosewerte sind erhöht, die Glukosetoleranz ist vermindert und ein Typ-2-Diabetes kann auftreten.

Die Messung dieser beiden voneinander abhängigen Parameter ist im Hinblick auf die Aufklärung der Pathogenese des Typ-2-Diabetes von großer wissenschaftlicher, jedoch geringerer praktischer Bedeutung. Die Referenzmethode für die Bestimmung der Insulinsekretion ist der hyperglykämische Glukose-Clamp-Test, die für die Messung der Insulinsensitivität der euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp-Test. Da beide Messmethoden sehr aufwendig sind, wurden Tests entwickelt, die mit wenigen basalen Bestimmungen der Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentration auskommen. Mit dem »homeostasis model assessment« (HOMA) können mit Hilfe mathematischer Annäherungen sowohl die β -Zellfunktion (HOMA-B) sowie die Insulinsensitivität bzw. Resistenz (HOMA-R) ermittelt werden. Im Abstand von 5 min werden jeweils dreimal der Nüchternblutglukose- und Insulinwert bestimmt. Die Gleichung zur Schätzung der Insulinresistenz bzw. β -Zellfunktion aus einem Nüchternblutglukose-Wert und dem korrespondierenden Insulinspiegel beruht auf dem Insulin-Glukose-Produkt geteilt durch eine Konstante nach der Formel (im Vergleich zu einem normalgewichtigen

2.3 · Glukagon und andere Inselzellpeptide

Menschen < 35 Jahren, der eine 100 % β -Zellfunktion bzw. eine Insulinresistenz von 1 hätte):

- $\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchternglukose (mg/dl)} \times \text{Insulin mU/l})/405$
- $\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchternglukose (mmol/l)} \times \text{Insulin mU/l})/22,5$
- $\text{HOMA-}\beta = (360 \times \text{Insulin mU/l})/(\text{Nüchternglukose (mg/dl)} - 63)$
- $\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{Insulin mU/l})/(\text{Nüchternglukose (mmol/l)} - 3,5)$

Für die Berechnung des sog. »quantitative insulin sensitivity check-index« (QUICKI) zur Abschätzung der Insulinsensitivität wird nur eine Blutentnahme für die Messung der Nüchternwerte für Glukose und Insulin benötigt. Die Berechnungsformel lautet:

$$\text{QUICKI} = 1/(\log(\text{Nüchterninsulin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{Nüchternglukose mg/dl}))$$

Dabei sind Insulinresistenz und Insulinsensitivität invers korreliert. Typische Werte aus der QUICKI-Bestimmung fallen in einen Bereich zwischen 0,45 für sehr gesunde Menschen und 0,30 für Menschen mit Diabetes. Somit reflektieren niedrigere Zahlen eine zunehmende Insulinresistenz und geringere Insulinsensitivität. Auch die Befunde des oGTT können zur Ermittlung der Insulinsekretion und/oder Sensitivität herangezogen werden. Mit Hilfe unterschiedlicher Berechnungsformeln können verschiedene Indizes berechnet werden, z. B. der »insulin sensitivity index« (ISI). In die verschiedenen Formeln werden die Glukose- und Insulinwerte unterschiedlicher Zeitpunkte nach Glukosebelastung, evtl. auch der Body-Mass-Index (BMI), eingetragen und die Sensitivität sowie Werte für die 1. bzw. 2. Phase der Insulinsekretion berechnet. Die ermittelten Daten stimmen gut mit den Befunden der klassischen, sehr viel aufwendigeren Clamp-Tests überein.

2.3 Glukagon und andere Inselzellpeptide

Die Glukosehomöostase wird wesentlich durch den Insulin-Glukagon-Antagonismus, d. h. durch eine fein aufeinander abgestimmte Insulin- und Glukagonsekretion, gesteuert. Das Somatostatin, erst recht aber das PP, haben für die Pathophysiologie des Diabetes eine nachgeordnete Bedeutung, während die Inkretine, wie das Glukagon-like-Peptide (GLP-1), bereits heute eine große Bedeutung in der Therapie des Typ-2-Diabetes haben.

2.3.1 Glukagon

Glukagon ist ein einkettiges Peptid ohne Disulfidbrücke. Es besteht aus 129 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 3485. Die Primärstruktur des Gluka-

gons ist bei allen Säugetieren gleich. Das C-terminale Ende der Peptidkette scheint für die biologische Wirksamkeit und die spezifische Antigenität des pankreatischen Glukagons verantwortlich zu sein. Glukagon wird nicht nur in den α -Zellen des Pankreas, sondern auch in der Magenmukosa gebildet. Daneben wurden in der Darmschleimhaut und in den Speicheldrüsen glukagonähnliche Substanzen nachgewiesen, deren Molekulargewicht meist über dem des pankreatischen Glukagons liegt. Da sie mit unspezifischen Glukagonantikörpern reagieren, werden sie als immunreaktives Glukagon (IRG) bezeichnet.

Die Biosynthese des Glukagons verläuft in den α -Zellen des Pankreas über ein Proglukagon. Bei Stimulation erfolgt die Sekretion des in Granula gespeicherten Glukagons ebenfalls durch Exozytose.

Die Sekretion wird durch folgende Agonisten stimuliert:

- nervöse (Vagus, Splanchnikus, β -adrenerge Agonisten, β -adrenerge Blocker),
- endokrine (Cholezystokinin, Gastrin, Sekretin, Pankreastatin, GIP, VIP, Wachstumshormon, ACTH, TSH, Katecholamine, Prostaglandine),
- metabolische (Abfall der extrazellulären Konzentration utilisierbarer Zucker und Fettsäuren, Anstieg des Aminosäurespiegels), aber auch
- cholinerge,
- α -adrenerge,
- β -adrenerge und
- dopaminerge.

Schließlich fördern auch Neurotransmitter wie Galanin und pharmakologische Substanzen (Diazoxid, Sulfonylharnstoffe, Aspirin) die Glukagonsekretion. Insulin, Somatostatin, Glukagon selbst und GLP-1 hemmen die Glukagonsekretion. Während hohe Plasmaspiegel von Glukose und Fettsäuren die Ausschüttung von pankreatischem Glukagon hemmen, stimulieren Kohlenhydrat- und Fettingestion die Freisetzung von intestinalem Glukagon.

Die Art der Durchblutung einer Langerhans-Insel mit der Flussrichtung des arteriellen Blutes vom β -zellreichen Kern zum α -zellreichen Randsaum ermöglicht eine feinabgestimmte parakrine Regulation von Glukagon- und Insulinsekretion. Der funktionelle Insulin-Glukagon-Antagonismus ist eine der wichtigsten Grundlagen der Glukosehomöostase.

Die Inaktivierung des Glukagons erfolgt vorwiegend in der Leber, den Nieren und der Skelettmuskulatur.

Die physiologische Serumkonzentration pankreatischen Glukagons liegt bei stoffwechselgesunden Menschen zwischen 50 und 150 pg/ml, die Tagessekretion beträgt 0,10–0,15 mg. Die physiologischen Serumkonzentrationen von Glukagon schwanken sehr viel weniger als die von Insulin.

Glukagon repräsentiert gemeinsam mit den Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin), Kortisol und Wachstumshormon das katabole Prinzip des Ener-

giestoffwechsels. Seine Wirkungen sind dem des anabol wirkenden Insulins entgegengesetzt. Glukagon steigert die Glukoseproduktion durch Stimulation der Glukoneogenese und Glykogenolyse sowie die Ketogenese in der Leber. Es erhöht weiterhin die Lipolyserate im Fettgewebe.

Obwohl die Glukagonwirkung von relativ kurzer Dauer und durch die Insulinsekretion limitiert ist, sorgt das Glukagon für die Freisetzung utilisierbarer Substrate (Glukose, Fettsäuren, Ketonkörper) und für die Energiegewinnung bei Mangelzuständen (Hunger, Hypoglykämie). Daher steigt der Glukagonspiegel bei körperlicher Anstrengung, Trauma, Schmerz, Verbrennungen, Blutungen, Sepsis, Hypoxie oder anderen Formen von Stress.

Im Zusammenspiel mit anderen katabol wirkenden, kontrainsulinären Hormonen stellt Glukagon v. a. Glukose für das Gehirn bereit, während die Katecholamine Fettsäuren für die Muskulatur mobilisieren.

Neben seinen Stoffwechselwirkungen beeinflusst das Glukagon verschiedene Organfunktionen (Herz, Gefäße, Gastrointestinaltrakt, Niere) und stimuliert die Freisetzung von Hormonen (Katecholamine, Wachstumshormon, Insulin, Kalzitonin, Prostaglandin), während es die von GIP hemmt.

2.3.2 Somatostatin

Somatostatin wird in den D-Zellen der Inselzellen synthetisiert. Somatostatin-synthetisierende Zellen wurden jedoch auch in der Magenmukosa und in der Schilddrüse nachgewiesen. Das in den D-Zellen synthetisierte Peptid besteht aus einer Kette von 14 Aminosäuren (Somatostatin-14), während das gastrale Somatostatin 28 Aminosäuren (Somatostatin-28) aufweist.

Cholinerge und β -adrenerge Agonisten fördern die Somatostatinsekretion, während α -adrenerge und dopaminerge Agonisten sie hemmen. Glukagon, Insulin und v. a. GLP-1 und andere gastrointestinale Hormone (GIP, Cholezystokinin, Sekretin) stimulieren die Somatostatinfreisetzung, Somatostatin selbst hemmt sie.

In Abhängigkeit vom Ort seiner Entstehung scheint Somatostatin unterschiedliche Wirkungen aufzuweisen. Es hemmt die Ausschüttung von Wachstumshormon und TSH (thyreoideastimulierendes Hormon) in der Hypophyse und die basale und stimulierte Sekretion von Insulin, Glukagon und PP durch parakrine Wirkung auf die α -, β - und PP-Zellen im Pankreas. Kurzfristige Somatostatininfusionen führen zu Hypoglykämien (Glukagonsuppression), langfristige zu ausgeprägten Hyperglykämien (Insulinsuppression).

Seine Hauptwirkung entfaltet das Somatostatin jedoch im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Während und nach der Nahrungsaufnahme stimulieren dieselben Substrate und Hormone die Insulinsekretion und die Somatostatinsekretion. Allerdings mit sehr unterschiedlichen Wirkungen. Somatostatin supprimiert die

Ausschüttung der gastrointestinalen Hormone Sekretin, Gastrin und Cholezystokinin. Weiterhin hemmt es die exokrine Funktion des Pankreas. Somatostatin hemmt die Magensäureproduktion und die Magenmotilität und verzögert damit die Magenentleerung. Es vermindert die Motilität der Duodenalmuskulatur und die Gallenblasenkontraktion und den Blutstrom im Gastrointestinaltrakt. Somatostatin zügelt nicht nur die endokrine Pankreassekretion (Insulin, Glukagon), sondern auch die Verdauung und Absorption von Nahrungssubstraten im Gastrointestinaltrakt.

2.3.3 Inkretine

Für die Regulation des Stoffwechsels bestehen zwischen Darm, endokrinem Pankreas und Gehirn enge endokrine Wechselwirkungen, die eine wichtige physiologische Rolle spielen. Als Inkretineffekt bezeichnet man das Phänomen, dass die Insulinantwort bei identischem Blutzuckerverlauf nach oraler Glukoseaufnahme stärker ausfällt als nach intravenöser Glukosegabe. Nach einer Mahlzeit werden von endokrinen Zellen des Dünndarms die Peptidhormone »glucagon-like peptide-1« (GLP-1) und »gastric inhibitory polypeptide« (GIP) sezerniert. GIP und GLP-1 stimulieren die Insulinsekretion und tragen zu etwa 60 % der postprandialen Insulinsekretion bei. Beide Hormone bedingen den Inkretineffekt und werden daher Inkretine genannt.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist der Inkretineffekt aufgehoben oder eingeschränkt. Durch GLP-1-Gaben wird die bei Typ-2-Diabetes gesteigerte Glukagonsekretion gehemmt. Dies führt zu einer Hemmung der Glukoseproduktion der Leber und damit auch zu einer deutlichen Besserung der Nüchternhyperglykämie. Die physiologische Gegenregulation einer Hypoglykämie durch Glukagon ist von der GLP-1-bedingten Glukagonsuppression nicht betroffen. GLP-1 selbst kann keine Hypoglykämien auslösen. Zusätzlich ist GLP-1 auch als Neurotransmitter im Hypothalamus neben anderen regulatorischen Peptiden als Mediator der Sättigung beteiligt. Neben der Hemmung der Magenentleerung und Reduktion der Nahrungsaufnahme bewirkt GLP-1 in Tierexperimenten auch eine Zunahme der Betazellmasse und die Stimulation der Insulinbiosynthese in Betazellen. Dieses Phänomen ist nicht ausschließlich durch die Senkung von Glukosekonzentrationen und damit einer Wegnahme der Glukosetoxizität bedingt. GLP-1 hemmt zum einen die Apoptose von Betazellen, die bei Typ-2-Diabetes vor allem auch unter dem Einfluss von freien Fettsäuren und Fettgewebsmediatoren (Adipokinen) wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) gesteigert ist. Zum anderen stimuliert GLP-1 die Betazellneogenese aus Stammzellen und undifferenzierten Vorläuferzellen. Die Insulinbiosynthese in Betazellen wird ebenfalls stimuliert. Ob diese Effekte auch beim Menschen eine identische Rolle spielen, ist bislang noch nicht endgültig geklärt.

2.4 Hormonelle Steuerung der Glukosehomöostase

Die Regulation der Glukosehomöostase mit Blutglukosewerten zwischen 60 und 180 mg/dl (3,3 und 10 mmol/l) hängt in erster Linie von einem fein aufeinander abgestimmten Wechselspiel der beiden Inselzellhormone Insulin und Glukagon ab. Während das Insulin die Aufnahme, Verbrennung oder Speicherung von Glukose in den insulinabhängigen Organen Muskulatur, Fettgewebe und Leber aktiviert, kontrolliert das Glukagon die Produktion von Glukose in der Leber durch die Stimulation der Glukoneogenese und der Glykogenolyse. Bei allen Lebenssituationen, z. B. unter Ruhebedingungen, bei Muskeltätigkeit, nach Mahlzeiten oder im Hungerzustand vertritt das Insulin daher das anabole, das Glukagon dagegen das katabole Stoffwechselprinzip. Unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei Hypoglykämie) greifen neben Insulin und Glukagon auch Katecholamine, Kortisol und Wachstumshormon in die Glukoseregulation ein.

2.4.1 Glukosehomöostase unter Ruhebedingungen

Die typische Struktur der Durchblutung der Langerhans-Inseln mit der Flussrichtung des arteriellen Blutes vom β -zellreichen Kern zum α - und D-zellreichen Randsaum sorgt für eine direkte parakrine Kommunikation von α - und β -Zellen über interzelluläre Kanäle. Glukagon stimuliert auf diesem direkten Wege die Insulinsekretion, während Insulin die Glukagonsekretion hemmt. Bemerkenswert ist, dass das Insulin sehr viel ausgeprägtere physiologische Konzentrationsänderungen aufweist als das Glukagon (Insulin: 0–600 pmol; Glukagon: 10–40 pmol). Wichtig ist weiterhin, dass die beiden Hormone über das Portalsystem direkt zur Leber, dem wichtigsten Schaltorgan der Stoffwechselregulation, gelangen. Unter Ruhebedingungen reguliert das vom Inselzellsystem sezernierte Insulin-Glukagon-Gemisch die Glukosehomöostase und verhindert damit sowohl Hyper- wie Hypoglykämien.

Die Glukoseutilisation beträgt unter Ruhebedingungen beim Erwachsenen etwa 170 mg/min, entsprechend 10 g/h bzw. 240 g/Tag. Das sind etwa 2 mg/kg/min bzw. 120 mg/kg/h oder 3 g/kg/Tag. Etwa 50–60 % des Glukoseverbrauchs entfallen beim Erwachsenen auf das Gehirn, das über die Blut-Liquor-Schranke insulinunabhängig Glukose aufnehmen kann. Der Rest wird von Muskulatur, Fettgewebe, Leber und Nierenmark verbraucht sowie von den glykolyseabhängigen korpuskulären Bestandteilen des Blutes. Wegen ihres Mitochondrienmangels können Erythrozyten Glukose nur anoxidativ zu Laktat abbauen. Um unter basalen Bedingungen eine Glukosehomöostase aufrechtzuerhalten, muss die Leber pro Stunde mindestens 10 g Glukose produzieren. Davon entfallen knapp drei Viertel auf die glukagongesteuerte Glukoneogenese in der Leber. Glukagon ist lebensnot-

wendig, um unter Ruhebedingungen eine minimale Glukosebereitstellung für das Gehirn zu garantieren. Das erklärt z. B., warum bisher kein angeborener Glukagonmangel bekannt geworden ist.

Untersuchungen der basalen Glukoseproduktion und Utilisation bei Kindern zwischen 4 Monaten und 6 Jahren (1–25 kg KG) ergaben einen linearen gewichtsabhängigen Anstieg des Glukoseverbrauchs, der zwischen 5 und 8 mg/kg/min lag, entsprechend 300–480 mg/kg/h bzw. 7,2–11,5 g/kg/Tag. Das sind auf das Körpergewicht bezogen mehr als doppelt so viel wie beim Erwachsenen. Allerdings entfallen 60–80 % des Glukoseumsatzes auf das Gehirn, das bei jungen Kindern im Verhältnis zur Körpermasse sehr schwer ist und während der ersten Lebensjahre noch erheblich an Volumen zunimmt. Erst im Alter von 6 Jahren werden etwa 90 % des Gehirngewichtes von Erwachsenen erreicht. Der Glukoseverbrauch des Gehirns von größeren Kindern und Jugendlichen nähert sich zunehmend dem des Erwachsenen an.

2.4.2 Glukosehomöostase bei körperlicher Tätigkeit

Bei körperlicher Aktivität sorgen Hyperglukagonämie, Hypoinsulinämie und eine erhöhte Insulinsensitivität für eine ausreichende Glukoseversorgung der arbeitenden Muskulatur. Hypoglykämien und die Minderversorgung des Gehirns mit Glukose werden dabei vermieden. Wegen des erhöhten Glukoseverbrauchs der Muskulatur bei körperlicher Aktivität müssen erhebliche Mengen an Glukose bereitgestellt werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Der notwendige Anstieg der Glukoseproduktion in der Leber ist Folge einer adrenerg stimulierten Glykogenolyse und einer durch vermehrte Glukagonsekretion stimulierten Glukoneogenese. Gleichzeitig wird die Insulinsekretion adrenerg gehemmt. Dadurch werden die Glukoseaufnahme und der Glukoseverbrauch im Fettgewebe, aber auch in der nichtarbeitenden Muskulatur gehemmt.

In Ruhe sind nur etwa 5 % der Insulinrezeptoren am Glukosetransport beteiligt. Bei Muskelkontraktion werden deutlich vermehrt Insulinrezeptoren wirksam, u. a. durch die verbesserte Durchblutung. Insgesamt kommt es bei Muskeltätigkeit zu einer erheblichen Erhöhung der Insulinsensitivität.

2.4.3 Glukosehomöostase nach Nahrungsaufnahme

Die Steigerung der prandialen Insulinsekretion erfolgt bereits während der Nahrungsaufnahme durch die gastrointestinalen Hormone GIP und GLP-1, die auch als Inkretine bezeichnet werden. Weiterhin wird die Insulinsekretion reaktiv durch den Blutglukoseanstieg stimuliert. Die Glukagonsekretion wird in Abhän-

gigkeit vom Ausmaß der Glukoseresorption gebremst. Die prandiale Somatostatinämie zügelt die Verdauung und Absorption der Nahrungssubstrate im Darm. Nach Nahrungsaufnahme wird die Glukosehomöostase daher durch ein funktionelles Wechselspiel der Inselzellhormone Insulin, Glukagon und Somatostatin sowie der gastrointestinalen Hormone GIP und GLP-1 gesteuert.

Nach oraler Nahrungsaufnahme sorgt der Insulin-Glukagon-Antagonismus für die Limitierung des Blutglukoseanstiegs auf Werte über 180 mg/dl (10 mmol/l). Der durch Glukoseresorption im Darm bedingte Glukoseanstieg im Blut stimuliert die Insulinsekretion. Die prandiale Insulinämie führt zur Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe und minimiert damit den Blutglukoseanstieg. Die hepatische Glukoseproduktion wird durch Hemmung der Glukagonsekretion reduziert.

Dabei spielt allerdings die Zusammensetzung der Nahrung eine wichtige Rolle. Glukosereiche Mahlzeiten führen zur Steigerung der Insulin- und ausgeprägten Verminderung der Glukagonsekretion und damit zur Reduzierung der Glukoneogenese und Steigerung der Glykogensynthese sowie Vermeidung einer Hyperglykämie. Bei eiweiß- und fettreichen, aber kohlenhydratarmen Mahlzeiten wird dagegen Glukagon vermehrt sezerniert, um die Glukoneogenese zu stimulieren und eine Hypoglykämie zu verhindern.

Die Insulinsekretion wird jedoch nicht nur reaktiv durch den prandialen Blutglukoseanstieg, sondern auch schon vorher durch gastrointestinale Hormone stimuliert. Bereits während des Anstiegs der enteralen Glukosekonzentration wird die Sekretion der Inkretine GIP und v. a. GLP-1 induziert.

Durch Insulin, aber auch die gastrointestinalen Hormone GLP-1, GIP, Cholezystokinin und Sekretin, werden gleichzeitig sowohl pankreatisches als auch v. a. gastrales Somatostatin vermehrt sezerniert. Durch die gastrointestinalen Wirkungen des prandialen Somatostatins werden die Verdauung und Absorption und damit der Einstrom von Nahrungsbestandteilen gezügelt, um den postprandialen Blutglukoseanstieg zu vermindern. Die subtile, durch Substrate und Hormone gesteuerte Koordination von α -Zell-, β -Zell- und D-Zellfunktion trägt wesentlich zur Glukosehomöostase während und nach der Nahrungsaufnahme bei.

2.4.4 Glukosehomöostase bei fehlender Nahrungsaufnahme

Bei hypokalorischer Ernährung oder während langanhaltenden Fastens wird die Glukosehomöostase in erster Linie durch Hypoinsulinämie und Hyperglukagonämie aufrechterhalten. Kinder weisen im Vergleich zu Erwachsenen wegen ihrer verminderten Leber-, Fett- und Muskelmasse eine geringere Toleranz gegenüber Hungerzuständen auf. Die Energieversorgung des Gehirns ist bei ihnen

während längeren Fastens besonders auf die Utilisation von Ketonkörpern angewiesen.

2

Bei fehlender Nahrungszufuhr und sinkendem Blutglukosespiegel wird die Insulinsekretion blockiert. Als Folge des Insulinmangels gelangt weniger Glukose in die insulinabhängigen Gewebe, Muskulatur und Fett. Der Glukosemangel wird zunächst durch den Abbau von Glykogen ausgeglichen. Die Leber des Erwachsenen kann 40–50 g Glukose aus ihrem Glykogendepot mobilisieren. In der sehr viel kleineren Leber von Kindern wird entsprechend weniger Glykogen gespeichert. Bei Nahrungsmangel reicht diese Reserve daher für höchstens 12 h.

Nach längerem Fasten ist der Organismus auf die Energiebereitstellung durch Lipolyse, Ketogenese und Glukoneogenese angewiesen. Diese drei Vorgänge werden durch die Verminderung des Insulin-, v. a. aber die Erhöhung des Glukagonspiegels stimuliert. Durch die erhöhte Lipolyse im Fettgewebe und die gesteigerte Proteolyse in der Muskulatur werden Fettsäuren und Aminosäuren freigesetzt. Die Fettsäuren werden teils oxidiert, teils unter dem Einfluss von Glukagon zu Ketonen umgewandelt. Ein Drittel der Aminosäuren, die der Glukoneogenese als Substrat dienen, stammen aus der Muskulatur. Da sowohl die Fett- als auch die Muskelmasse bei Kindern im Vergleich zur Körpermasse vermindert sind, verfügen Kinder über eine deutlich verminderte Glukoneogenesekapazität. Nach 30 h Fasten weisen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen niedrigere Glukosewerte (2,9 mmol/l vs. 4,0 mmol/l bzw. 52 mg/dl vs. 72 mg/dl), niedrigere Alaninwerte (167 μ mol vs. 279 μ mol), aber höhere β -Hydroxybuttersäure-Werte (3,7 mmol vs. 0,9 mmol) auf.

Da die Glykolyse bei Insulinmangel durch den verminderten Glukoseeinstrom in die Zellen und fehlende Aktivierung der Glykolyseenzyme gehemmt ist, fallen nicht nur Pyruvat, sondern auch Malonyl-CoA vermindert an. Dadurch fällt die Hemmung der in der Mitochondrienmembran lokalisierten Carnitin-Palmitoyl-Transferase-1 weg, sodass vermehrt Acylkarnitin gebildet wird und dadurch vermehrt Acyl-CoA-Ketten in die Leberzellen aufgenommen und teils oxidiert, teils zu Ketonen umgewandelt werden können. Die vermehrt gebildeten Ketone werden bei Glukosemangel zur Energiegewinnung sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn verbrannt. Da bei Kindern der Energieverbrauch des Gehirns im Vergleich zur Körpermasse sehr viel größer ist als bei Erwachsenen, sind Ketonkörper bei Kindern die wichtigste alternative Energiequelle bei Glukosemangel.



Kinder tolerieren Hungerzustände sehr viel weniger als Erwachsene.

Während Erwachsene nach mehrtägigem Fasten selten eine Hypoglykämie entwickeln, treten bei Kindern auch beim Fehlen metabolischer Störungen schon nach 20–24 h Hunger vermehrt Hypoglykämien auf.

Nach längerem Fasten kommt es bei Kindern mit zunehmendem Alter zu einem relativen Anstieg der Blutglukosekonzentration und zum Abfall der Werte für freie

Fettsäuren und β -Hydroxybuttersäure. Die Fettsäureoxidation nimmt bei Kindern mit dem Alter ab, während die Ketonkörperutilisation zunimmt.

2.4.5 Glukosehomöostase bei Stress

Vorgänge, die mit Stress einhergehen (z. B. Trauma, Operationen, Verbrennungen, Sepsis), stellen an die Glukoseregulation erhebliche Anforderungen. Vor allem die zentralnervöse Energieversorgung muss auch bei evtl. Hypoperfusion des Gehirns gesichert werden.

Im Vordergrund steht eine adrenerg regulierte Stimulation der Glukagonsekretion und Hemmung der Insulinsekretion. Bei Hypovolämie wird adrenerg die Blutversorgung und damit auch die Glukoseversorgung der peripheren Organe zugunsten des Gehirns vermindert. Durch Adrenalin wird außerdem die Insulinsensitivität in den insulinabhängigen Organen erheblich reduziert (stressbedingte Insulinresistenz). Sowohl die Sekretion als auch die Wirkung von Glukagon werden durch die glukoregulatorischen Stresshormone Adrenalin, Kortisol, Wachstumshormon und die β -Endomorphine besonders in der Leber gesteigert. Die Glykogenolyse und Glukoneogenese werden maximal gefördert und steigern die hepatische Glukoseproduktion. Eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration wird dabei in Kauf genommen, um auch bei zerebraler Hypoperfusion eine ausreichende Energieversorgung zu ermöglichen.

2.4.6 Glukosehomöostase bei Hypoglykämie

Bei stoffwechselgesunden Erwachsenen treten akute Hypoglykämien, d. h. Blutglukosewerte unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l), praktisch nicht auf. Nur bei schwerster körperlicher Belastung und gleichzeitiger Nahrungskarenz (z. B. »Hungerast« bei Radrennfahrern) kann sich eine Hypoglykämie entwickeln. Bei Kindern besteht eine geringere Hypoglykämietoleranz, v. a. bei längerem Nahrungsentzug. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist die Glukoseregulation gestört, da die Wirkung des injizierten Insulins weiterbesteht, wenn eine Hypoglykämie droht.

Bei sinkendem Blutglukosespiegel erfolgt die Glukoseregulation zur Vermeidung einer Hypoglykämie über mehrere Stufen:

- Verminderung der Insulinsekretion,
- Stimulation der Glukagonsekretion,
- Stimulation der Adrenalinsekretion,
- Ausschüttung von Kortisol, Wachstumshormon, Noradrenalin,
- Glukoseautoregulation.

Der zweiten Stufe der Glukoseregulation entspricht die Stimulation der Glukagonsekretion (bei etwa 68 mg/dl bzw. 3,8 mmol/l). Der Antagonismus zwischen Insulin und Glukagon steht in der Hierarchie glukoseregulativer Faktoren zur Vermeidung einer Hypoglykämie an oberster Stelle. Die Stimulation der glukagonsezierenden α -Zellen erfolgt über sympathische und parasympathische Nervenfasern, wobei die sympathischen Neurotransmitter Noradrenalin und Galanin und die parasympathischen Neuropeptide sowie Acetylcholin wirksam werden.

Bei weiterem Abfall des Blutglukosespiegels tritt die dritte Stufe der Glukoseregulation in Kraft, die Stimulation der Adrenalinsekretion. Dies ist auch notwendig, wenn im Rahmen einer autonomen Neuropathie bei länger dauerndem Diabetes die hypoglykämieinduzierte Glukagonsekretion ausfällt. Adrenalin hemmt die Insulinsekretion, stimuliert die Glukagonsekretion, fördert die Glukoneogenese in der Leber und hemmt die Glukoseutilisation in der Muskulatur. Adrenalin und Glukagon können sich gegenseitig im Rahmen der Glukoseregulation ersetzen. Bei fortgeschrittener autonomer Neuropathie mit Fehlen beider Regulationsfaktoren ist die Stoffwechselsituation allerdings desolat.

Kortisol, Wachstumshormon und andere Hormone (z. B. Noradrenalin) spielen bei der Glukoseregulation eine nachgeordnete Rolle. Ob bei Blutglukosewerten zwischen 30 und 50 mg/dl (1,7 und 2,8 mmol/l) eine effektive Glukoseautoregulation erfolgt, ist fraglich. Ohne hormonelle Unterstützung kann die hepatische Glukoseproduktion durch Glukosemangel nicht wirksam stimuliert werden.

2.5 Genetik

Der Typ-1-Diabetes entsteht durch eine immunvermittelte Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas. Neben bislang nicht eindeutig identifizierten Umweltfaktoren spielen genetische Faktoren für die Initiierung dieser Fehlregulierung des Immunsystems eine Rolle. Man weiß heute, dass der Typ-1-Diabetes eine komplexe genetische Krankheit ist, bei der multiple Gene mit nicht genetischen Faktoren interagieren. Das Risiko, an Diabetes zu erkranken, ist für Verwandte eines Menschen mit Diabetes größer als für einen Menschen, in dessen Familie kein Diabetes nachweisbar ist. Die genetische Variation beeinflusst sowohl die Immunregulation als auch die Immunantwort gegen Umweltfaktoren. Dadurch wird die individuelle Empfänglichkeit sowohl für den Beginn der Autoimmunität bei Typ-1-Diabetes wie auch die Progression durch die asymptomatischen Stadien der Erkrankung bis zur klinischen Manifestation definiert.

Da nahe Verwandte ähnlichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind, könnten diese auch als Erklärung des gehäuftten familiären Auftretens herangezogen werden. Vergleichende Untersuchungen von monozygoten (100 % gemeinsame Gene) und dizygoten Zwillingen (im Schnitt 50 % gemeinsame Gene) konnten diese Annah-

me jedoch widerlegen, da Zwillinge vergleichbaren prä- und postnatalen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Bei eineiigen Zwillingen liegt eine Konkordanz von 40–60 % vor. Bei zweieiigen Zwillingen beträgt diese Konkordanz dagegen nur 20 %, d. h., bei 20 % der zweieiigen Zwillinge weisen beide einen Diabetes auf. Die Konkordanzrate für Typ-1-Diabetes bei eineiigen Zwillingen erlaubt auch eine Abschätzung der nichtgenetischen Einflussfaktoren.

Sie beträgt etwa 34 % bis zum Alter von 30 Jahren, 43 % innerhalb von 12 Jahren nach Erkrankung des Indexpatienten und nur 50 % 40 Jahre nach Manifestation des ersten Zwillinges. Diese hohe Diskordanzrate belegt, dass etwa die Hälfte der Variabilität durch andere ätiologische Faktoren erklärt wird. Genetische Faktoren spielen offenbar auch eine Rolle für das Manifestationsalter. Während eineiige Zwillingspaare eine hohe Korrelation im Manifestationsalter zeigten ($r = 0,94$), lag diese bei Nicht-Zwillingsgeschwistern deutlich niedriger ($r = 0,53$).

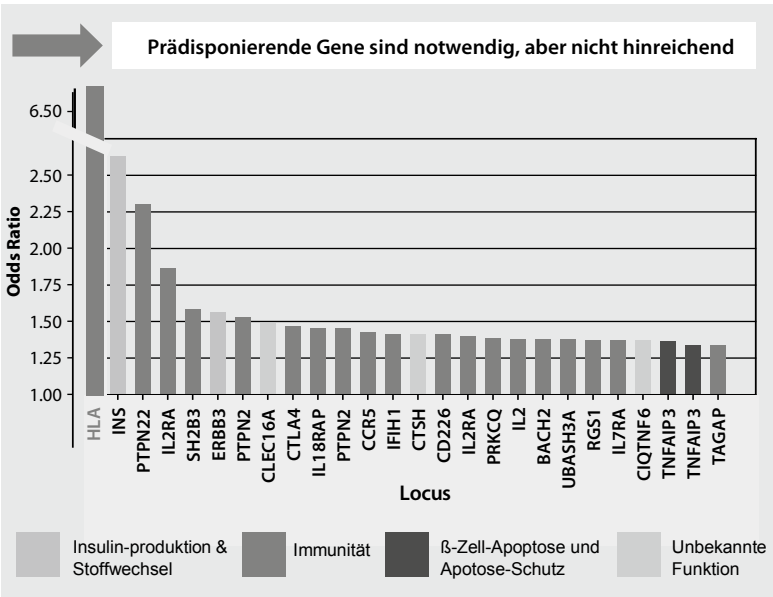
Die Bedeutung hereditärer Faktoren ist für die Entstehung der verschiedenen Diabetestypen (Typ 1, Typ 2, Schwangerschaftsdiabetes) unterschiedlich zu bewerten. Eindeutig ist die Situation bei den Diabetesformen zu bewerten, für die lokalisierte genetische Defekte in der Regulation der Insulinsekretion, der β -Zellmasse oder der Insulinsensitivität identifiziert wurden. Die klinische Symptomatik dieser Krankheit reicht von Glukosetoleranzstörungen bis zum manifesten Diabetes mellitus.

2.5.1 Erbmodus

Man geht davon aus, dass selbst der Typ-1-Diabetes eine genetisch heterogene Krankheit ist und somit unterschiedliche genetische Faktoren bei einzelnen Patienten zum Tragen kommen. Die Zahl der krankhaft veränderten Gene ist unterschiedlich groß, und die Gene sitzen an unterschiedlichen Orten (Loci) verschiedener Chromosomen. Ganz bestimmte Genkonstellationen können dann zu der Stoffwechselstörung führen, die sich als Diabetes manifestiert.

Die Analyse des Erbmodus wird dadurch zusätzlich erschwert, dass der Typ-1-Diabetes eine genetisch komplexe Krankheit ist, bei der zahlreiche Gene mit nichtgenetischen Faktoren (z. B. Umweltfaktoren) interagieren. Ein Beweis für die Notwendigkeit präzipitierender nichtgenetischer Faktoren ist die deutlich unter 100 % liegende Konkordanzrate monozygoter Zwillinge.

Während der letzten 10 Jahre sind über 20 Typ-1-Diabetes-prädisponierende Gene durch Kopplungs- und Assoziationsstudien identifiziert worden, die sich über das gesamte Genom verteilen (■ Abb. 2.4). Während die HLA-Region ungefähr die Hälfte des genetischen Risikos erklärt, sind die Effekte der übrigen bislang identifizierten Gen-Loci schwach. Dieses kann darin begründet sein, dass der Effekt nur in einer kleinen Untergruppe von Patienten mit Typ-1-Diabetes vor-



■ Abb. 2.4 Übersicht der mit Typ-1-Diabetes assoziierten Gene. (Adaptiert nach Pociot et al. 2010)

handen ist oder ein Empfänglichkeitsgen nur zu einem geringen Anstieg des Risikos führt, obwohl es häufig vorkommt. Daher ist die Identifikation der einzelnen genetischen Faktoren sehr schwierig und oft widersprüchlich.

Auch für den Typ-2-Diabetes wird ein multifaktorieller Erbgang angenommen. Zwillingsstudien erlauben eine Abschätzung der unterschiedlichen Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung des Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes. So verdeutlichen die Befunde der englischen Zwillingskohorten, die bei nur 80 von 147 eineiigen Zwillingen eine Konkordanz für Typ-1-Diabetes, dagegen bei 48 von 53 Zwillingen eine Typ-2-Diabeteskonkordanz nachweisen konnten, dass der Typ-2-Diabetes fast ausschließlich durch hereditäre Faktoren determiniert wird, während für die Entstehung des Typ-1-Diabetes nichtgenetische Faktoren eine mindestens ebenso wichtige Rolle spielen.

2.5.2 Erbrisiko

Wegen der genetischen Heterogenität des Diabetessyndroms kann das Risiko, an Diabetes zu erkranken, nur geschätzt werden.

Eine Reihe neuerer Studien gibt Auskunft darüber, wie heute das Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, zu beurteilen ist (■ Tab. 2.1). Während man früher davon ausging, dass die Manifestation eines Typ-1-Diabetes üblicherweise bis zum 30. Lebensjahr auftrat (juvener Diabetes), belegen immunologische Studien heute, dass viele ursprünglich als Typ-2-Diabetes klassifizierte Patienten einen spät manifestierenden Typ-1-Diabetes aufweisen. Wenn bei allen Diabetespatienten eine immunologische oder genetische Diagnostik durchgeführt würde, müssten die Inzidenz- und Prävalenzdaten für Typ-1-Diabetes sicher nach oben korrigiert werden. Bisher werden jedoch üblicherweise die Berechnungen bis zum 30. Lebensjahr angegehen.

Die Prävalenz des Typ-1-Diabetes liegt für Kaukasier bis zum 30. Lebensjahr bei 0,4 %. Etwa 10–13 % aller neu diagnostizierten Kinder stammen aus Familien mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes. Bei Personen ohne familiäre Belastung liegt das Risiko dagegen etwa 10-mal niedriger. Bei Angehörigen 1. Grades eines Menschen mit Typ-1-Diabetes liegt die Prävalenz bei etwa 5 %, d. h. 15-mal höher. Dabei kommt es auch darauf an, wer in der Familie erkrankt ist. Am höchsten ist das Risiko bei monozygoten Zwillingen und höher bei Geschwistern als bei Eltern. Das Erbrisiko für Kinder beträgt ebenfalls etwa 5 %, wenn nur ein Elternteil erkrankt ist. Sind Vater und Mutter erkrankt, so steigt es auf mehr als 20 %. Bei Kindern erkrankter Väter entwickelt sich häufiger (5–6 %) ein Typ-1-Diabetes als bei Kindern diabetischer Mütter (2–3 %).

Diabetesassoziierte Antikörper treten ohne manifesten Diabetes häufiger bei Kindern von Vätern mit Diabetes auf. Die Ursachen für diese Beobachtung sind unbekannt. Diskutiert werden folgende Möglichkeiten:

- Bei Feten mit erhöhtem Diabetesrisiko tritt häufiger ein Abort auf.
- Der Diabetes der Mutter sowie das Alter der Mutter stellen einen gewissen Schutzfaktor für die Diabetesentwicklung beim Kind dar. Kindern von Müttern mit einem Typ-1-Diabetes, bei denen bei Geburt GAD oder IA-2-Antikörper nachweisbar sind (diaplazentar von der Mutter auf den Feten übertragen), haben ein niedrigeres Risiko, selbst Autoantikörper bzw. einen manifesten Diabetes zu entwickeln. Offenbar stellt die fetale Antikörperexposition einen Schutzfaktor für die zukünftige Entwicklung einer Inselzellautoimmunität dar.
- Diabetes-prädisponierende Faktoren wirken weniger diabetogen, wenn sie von der Mutter vererbt werden (»genetic imprinting«).

Tab. 2.1 Geschätztes Risiko für die Entwicklung von Diabetes (American Diabetes Association)

Diabetesvorkommen in der Familie		Geschätztes Risiko
Kein Diabetes in der Familie		11%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes im Alter von 70 Jahren
Ein Elternteil mit Typ-1-Diabetes (rund 2-mal höheres Risiko, wenn die Diagnose vor dem 11. Lebensjahr gestellt wurde)	Vater	6%iges Risiko für einen Typ-1-Diabetes
	Mutter, wenn sie bei der Geburt < 25 Jahre alt war	4%iges Risiko für einen Typ-1-Diabetes
	Mutter, wenn sie bei der Geburt ≥ 25 Jahre alt war	1%iges Risiko für einen Typ-1-Diabetes
Geschwister mit Typ-1-Diabetes		10%iges Risiko für einen Typ-1-Diabetes im Alter von 50 Jahren
Eineiige Zwillinge mit Typ-1-Diabetes		25- bis 50%iges Risiko für einen Typ-1-Diabetes
Ein Elternteil mit Typ-2-Diabetes	Vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	15%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes
	Nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	7- bis 8%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes
Beide Elternteile mit Typ-2-Diabetes	Bei beiden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	25%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes vor dem 50. Lebensjahr
	Bei beiden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	15%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes nach dem 50. Lebensjahr
	Gesamtrisiko	45%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes im Alter von über 65 Jahren
Geschwister mit Typ-2-Diabetes	Vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	14%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes
	Nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert	7- bis 8%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes
	Eineiige Zwillinge mit Typ-2-Diabetes	58- bis 75%iges Risiko für einen Typ-2-Diabetes

Noch größer ist das Risiko, an Diabetes zu erkranken, wenn mehrere Verwandte 1. Grades von Typ-1-Diabetes betroffen sind. Das Risiko für Geschwister eines vor dem 16. Lebensjahr erkrankten Menschen mit Diabetes wird mit

- 13 % angegeben, wenn beide Eltern gesund sind,
- 25 %, wenn ein Elternteil ebenfalls einen Typ-1-Diabetes hat, und
- 50 %, wenn beide Eltern von Typ-1-Diabetes betroffen sind.

2.5.3 HLA-System

Die enge Beziehung zwischen dem Nachweis von Histokompatibilitätsantigenen, d. h. den MHC(Major Histocompatibility Complex)-Proteinen und dem Typ-1-Diabetes ist lange nachgewiesen. Die MHC-Proteine kennzeichnen die immunologische Identität eines Organismus. Sie bestimmen, auf welche Antigene und in welchem Ausmaß ein Individuum immunologisch reagiert. Durch die Kombination von Familienanamnese und HLA-Typisierung ist es prinzipiell möglich, bereits bei Geburt Kinder zu identifizieren, die sich in ihrem Risiko um den Faktor 10^3 unterscheiden. Dabei ist bemerkenswert, dass der in den letzten Jahrzehnten beobachtete Anstieg der Erkrankungsinzidenz durch einen großen Anteil an Personen ohne hohes HLA-Risiko zu erklären ist.

Genomweite Kopplungsanalysen haben gezeigt, dass die stärksten Diabetes-prädisponierenden Gene im gesamten Genom in der HLA-Region auf dem Chromosom 6p21.3 lokalisiert sind (einschließlich der HLA-Klasse-II-Loci HLA-DRB1, -DQB1, -DQA1). Sie werden daher gemeinsam als IDDM 1 bezeichnet. Allerdings ist es wegen des ausgeprägten Kopplungsungleichgewichtes (»linkage disequilibrium«) zwischen den verschiedenen HLA-Loci schwierig, die die Empfänglichkeit vermittelnde präzise Stelle zu identifizieren. So haben DR4-Haplotypen bei Menschen mit Diabetes eine höhere Frequenz von DQB1.302 im nahe gelegenen HLA-DQB1-Locus als DR4-Haplotypen bei Kontrollen. Daher könnte DQB1 und nicht DRB1 der primäre Locus zur Vermittlung eines erhöhten Diabetesrisikos sein. Darüber hinaus kodierten verschiedene positiv mit einer Diabetesentstehung assoziierte Haplotypen (einschließlich DR4-DQB1.302) für andere Aminosäuren als Aspartat in Position 57 der DQB1-Kette, was wiederum für DQB1 als primären Empfänglichkeitslocus sprechen würde.

Schließlich zeigte sich aber, dass DR4-Haplotypen, die sowohl für DRB1.0401 (einem Subtyp von DR4) und DQB1.0302 kodieren, diabetogener wirken als Haplotypen, die nur für einen dieser Loci kodieren. Die Empfänglichkeit wird offenbar von DRB1 und DQB1 gemeinsam vermittelt. Auch der HLA-DQA1-Locus ist mit einer erhöhten Empfänglichkeit assoziiert.

- **Neben den Empfänglichkeitsallelen gibt es auch protektive Allele. HLA-DR2-Haplotypen, die DRB1*1505 und DQB1*0602 aufweisen, vermitteln einen starken (offenbar dominanten) Schutz vor Diabetes.**

Obwohl genetische Faktoren für den Typ-2-Diabetes noch wichtiger sind als für den Typ-1-Diabetes, besteht keinerlei Beziehung zwischen dem HLA-System und dem Typ-2-Diabetes.

In welcher Weise die HLA-Gene bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes mitwirken, bleibt spekulativ. Man weiß jedoch, dass die Moleküle der MHC-Klassen I und II die Immunantwort regulieren. So kontrollieren die Klasse-I-Moleküle die Funktion zytotoxischer Lymphozyten bei deren Erkennung von Zielzellen, während die Klasse-II-Moleküle die Antigenpräsentation gegenüber T-Helferzellen regulieren. Solange das oder die Antigen(e), die gemeinsam mit dem HLA dem Immunsystem präsentiert werden, nicht bekannt sind, kann auch der Mechanismus, wie HLA-Gene eine erhöhte Empfänglichkeit bzw. einen Schutz vor Diabetes vermitteln, nicht aufgeklärt werden.

Eine Hypothese ist, dass empfänglichkeitsvermittelnde HLA-DR- und HLA-DQ-Moleküle diabetogene Antigene mit niedriger Affinität binden und somit erlauben, unter Umgehung des Thymus in die Peripherie zu autoreaktiven T-Zellen zu gelangen. Protektive HLA-Moleküle binden dagegen diese Antigene mit hoher Affinität, sodass es im Thymus zu einer negativen Selektion autoreaktiver T-Zellen kommt. Mit diesem Modell könnte auch der dominante Effekt der protektiven Allele erklärt werden.

Der Anteil der HLA-Gene an der gesamten genetischen Komponente der Autoimmunkrankheit Typ-1-Diabetes wird heute auf etwa 60 % geschätzt. Zusammen mit den immunologischen Partnern der HLA-Gene (Gene für HLA-Promotoren, T-Zellrezeptoren, intrazellulären Antigenverdau und Antigentransport, Adhäsionsmoleküle, Interleukine und Immunglobuline) liegt der ätiologische Anteil über 90 %.

Die HLA-Studien haben die empirischen Daten für die Ermittlung des Erbrisikos für Typ-1-Diabetes wesentlich ergänzt. So beträgt das empirische Geschwisterisiko für Typ-1-Diabetes 7,5 %. Das Risiko kann mit Hilfe einer HLA-Typisierung differenziert werden und wird mit 18 % für HLA-identische Geschwister, für Geschwister mit einem identischen Haplotyp mit 5 % und für nicht-HLA-identische Geschwister mit 1,5 % angegeben.

In ■ Tab. 2.2 sind die heute verfügbaren Daten über das Erbrisiko für Typ-1-Diabetes unter Berücksichtigung der HLA-Konstellationen in nichtdiabetischen und diabetischen Familien zusammengestellt.

Eine Vielzahl von non-HLA-Genen mit jeweils relativ geringen Effekten auf das absolute Erkrankungsrisiko, die in Kombination jedoch das HLA-genetische Risiko stratifizieren können, sind identifiziert worden. Der überwiegende Teil der

■ **Tab. 2.2** Risiko für Typ-1-Diabetes in Familien mit und ohne Diabetes. (Adaptiert nach Ziegler u. Nepom 2010)

Population	Typ-1-Diabetesrisiko (%)
Niedriges Risiko	
Keine betroffenen V1G plus HLA-protective Gene*	0,01
Keine betroffenen V1G	0,4
Betroffene V1G plus HLA-protective Gene	0,3
Intermediäres Risiko	
Keine betroffenen V1G plus HLA-Risikogene**	4
Ein betroffener V1G	5
Mutter mit Typ-1-Diabetes	3
Vater mit Typ-1-Diabetes	5
Geschwister mit Typ-1-Diabetes	8
Hohes Risiko	
Ein betroffener V1G plus HLA-Risikogene	10–20
Mehrere betroffene V1G	20–25
Sehr hohes Risiko	
Eineiiger Zwilling betroffen	30–70
Mehrere betroffene V1G plus HLA-Risikogene	50
Geschwister betroffen mit identischen HLA-Risikogenen	30–70
* protektiv: HLA DQB1*0602 ** Risiko: HLA DRB1*03, *04; DQB1*0302 V1G: Verwandter 1. Grades	

genetischen Marker für Typ-1-Diabetes hängt mit der Regulation von Immunantworten zusammen. Für mehr als 50 Gen-Loci sind solche Assoziationen beschrieben worden. Man kann davon ausgehen, dass in der heutigen Ära von Genotyp-Phänotyp-Analysen verbunden mit neuen Erkenntnissen von Epigenetik, Transcriptomics und Interactomics unser Verständnis von diabetesprädisponierenden und -schützenden Genen sich weiter vertiefen wird.

Abschließend muss betont werden, dass die HLA-Bestimmung als wichtigstem identifiziertem Risiko-Gen nur eine Aussage zum Erkrankungsrisiko erlaubt. Erst ein Nachweis von krankheitsspezifischen immunologischen Markern (z. B. Autoantikörper) und Stoffwechselmarkern (Verlust der frühen Insulinsekretion nach i.v. Glukosebelastung etc.) erlaubt eine präzisere prognostische Aussage bzgl. einer Krankheitsmanifestation. Für die Progressionsrate nach dem Auftreten multipler Antikörper spielen offenbar non-HLA Gene eine determinierende Rolle (z. B. die Gene IL2, CD 25, INS VNTR, IL18RAP, IL10, IF1H1 und PTPN22).

2.6 Ätiologie

2.6.1 Heutige Auffassungen zur Entstehung des Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist nach heutiger Auffassung eine schubweise verlaufende Autoimmunkrankheit, durch die es zu einer immunvermittelten Zerstörung der Insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas kommt (■ Abb. 2.5). Die eigentliche Destruktion der β -Zellen erfolgt durch die selektive Infiltration der Langerhans-Inseln des Pankreas durch Immunzellen und deren Mediatoren im Sinne einer Insulitis. Diese Phase wird als Prädiabetes bezeichnet. Beim manifesten Diabetes ist der überwiegende Teil der β -Zellen zerstört. Es kann nicht mehr genügend Insulin produziert werden, um die Blutglukosekonzentration zu regulieren. Eine Hyperglykämie ist die Folge.

Während diabetesassoziierte Antikörper die Insulitis begleiten, spielen sie allerdings kaum eine Rolle in der Pathogenese der β -Zelldestruktion.

- **Die Zerstörung der β -Zellen wird durch die zelluläre Immunität, gekennzeichnet durch autoreaktive T-Lymphozyten und die von ihnen ausgeschütteten Immunmediatoren wie z. B. Tumornekrosefaktor α , Interferon γ und Interleukin 1, herbeigeführt, wobei adaptive und natürliche Immunantwort in Wechselwirkung stehen.**

Neben den oben erwähnten genetischen Faktoren spielen bisher nicht eindeutig identifizierte Umweltfaktoren für die Initiierung dieser Immunreaktion eine wesentliche Rolle. Bei der genetischen Prädisposition spielen insbesondere Haupthistokompatibilitätsantigene (HLA) eine Rolle. Sie determinieren, welche Inselpolypeptide den spezifischen T-Zellen präsentiert und von den T-Zellrezeptoren erkannt werden. Dabei ist die Sequenz des Abfalls der β -Zellfunktion wahrscheinlich individuell variabel und kann ähnlich wie bei anderen Autoimmunkrankheiten (z. B. multiple Sklerose) einen primär progressiven, schubförmig remittierenden und sekundär progressiven Verlauf annehmen, bis etwa nur noch 20 % der insu-

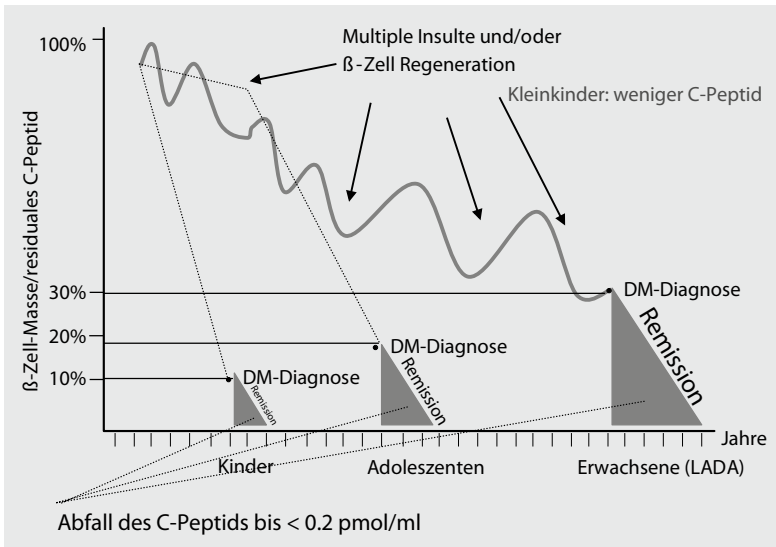


Abb. 2.5 Schubweiser Verlauf des Prä-Typ-1-Diabetes bis zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation. Dabei verläuft die Erkrankung rascher bei kleinen Kindern und weist zum Zeitpunkt der Manifestation weniger Residualfunktion und eine weniger ausgeprägte Remissionsphase auf

linproduzierenden Zellen vorhanden sind und es zum Auftreten der typischen Diabetessymptome kommt.

Die Insulitis kann während einer längeren Zeit klinisch unauffällig bestehen (bei Menschen jahrelang, bei Nagetieren monatelang), bevor sie sich schließlich, manchmal auch nie, zum manifesten Diabetes fortentwickelt.

Bei Diabetesdiagnose sind einige Inseln zerstört, andere scheinen unversehrt, wobei ein Jahr nach Diagnose fast alle Inseln insulindefizient sind. Dabei verläuft die Krankheit umso schneller, je jünger die Kinder sind. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ist bei kleinen Kindern weniger C-Peptid vorhanden als bei älteren Patienten, und auch der Abfall der Residualfunktion verläuft schneller. Grundsätzlich ist auch ein benigner Verlauf des Prädiabetes denkbar, bei dem die Erkrankung nach einigen Schüben zum Stillstand kommt und die Residualfunktion ausreicht, ohne dass es zu einer Diabetesmanifestation kommt. Daher ist die Phase des Prädiabetes Ziel intensiver Forschungsbemühungen, da es möglich erscheint, den Krankheitsverlauf vor Manifestation zu stoppen. Dabei führt das komplexe Wechselspiel zwischen genetischen Faktoren, Umweltfaktoren wie

Virusinfektionen oder Ernährungsfaktoren zu Fluktuationen der β -Zellmasse vor Manifestation.

2

Für den Krankheitsverlauf ist der Mechanismus der Apoptose (programmierter Zelltod) ausschlaggebend. Sie läuft wie folgt ab: Ausgehend von Signalen über Liganden an der Zelloberfläche (virale Infektion, Zytokine, Fehlen von Wachstumsfaktoren etc.) wird ein regulierter Prozess in Gang gesetzt, bei dem es durch Schrumpfungsvorgänge, Chromatinverdichtung, Proteinspaltung und DNA-Degradation schließlich zur Phagozytose der apoptotischen Zelle durch Nachbarzellen kommt.

Im Gegensatz zur Nekrose, der zumeist ein akuter Verlust der Zellhomöostase zugrunde liegt und die mit Zellschwellung, früher Ruptur der Plasmamembran und Austritt von Stoffen aus dem Intrazellulärraum zur Inflammation führt, kommt es bei der Apoptose zu keiner entzündlichen Reaktion der Umgebung.

Die Entstehung des Typ-1-Diabetes wird primär über T-Lymphozyten vermittelt. NOD-Mäuse, die T-lymphopenisch oder athymisch sind, entwickeln keinen Diabetes. Umgekehrt kann ein Diabetes ausgelöst werden, wenn T-Lymphozyten von erkrankten Tieren in bislang gesunde Empfänger injiziert werden. Da die T-Zellinfiltration histologisch auch beim Menschen das erste Zeichen der Insulitis ist und sich der Verlauf der Krankheit durch Behandlung mit T-Zellinhibitoren beeinflussen lässt, ist davon auszugehen, dass die im Tiermodell erhobenen Befunde auf den Menschen übertragen werden können. T-Zellen mit diabetogenen Eigenschaften gehören sowohl der $CD4^+$ -Helferzellklasse wie auch der $CD8^+$ -Killerzellklasse an. Die $CD4^+$ -Zellen reagieren mit Antigenen, die von den MHC-Klasse-II-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen präsentiert werden. Die $CD8^+$ -Zellen werden von Antigenen der MHC-Klasse-I-Moleküle präsentiert, die sich auf den meisten Zelltypen befinden.

Während T-Zellen üblicherweise nicht in das Gewebe einwandern, ermöglicht ihnen die Aktivierung die Migration in das Inselzellgewebe. Durch wiederholten Kontakt mit dem Antigen werden sie im Inselzellgewebe festgehalten und initiieren dadurch die Insulitis. Verschiedene zelluläre und molekulare Mechanismen werden für den weiteren Ablauf des β -Zelltodes postuliert.

Entsprechend der Auffassung des Typ-1-Diabetes als einer schubweisen Erkrankung kommt es nach Initiierung des Entzündungsprozesses nicht immer zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen. Dabei kommt es zu einer zyklischen Disruption und Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen Effektor-T-Zellen und regulatorischen T-Zellen (Tregs). Regulatorische T-Zellen (TReg), früher auch als Suppressor-T-Zellen bezeichnet, sind eine spezialisierte Untergruppe der T-Zellen. Sie haben die Funktion, die Aktivierung des Immunsystems zu unterdrücken und dadurch die Selbsttoleranz des Immunsystems zu regulieren. Sie verhindern dadurch im gesunden Organismus die Entstehung von Autoimmunkrankheiten. Es scheint eine benigne und eine destruk-

tive Form der Insulitis zu geben. Daher könnten evtl. Behandlungsstrategien, die grundsätzlich die Aktivität von Tregs unterstützen, zu einem Schutz vor Diabetes führen.

Durch den Prozess der Apoptose könnte eine ätiopathogenetische Verbindung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes hergestellt werden. Eine Untergruppe von erwachsenen Patienten, deren Diabetes ursprünglich als Typ 2 klassifiziert wurde, weisen zu einem späteren Zeitpunkt autoimmunologische Parameter auf. Diese langsam fortschreitende und weniger schwere Form des Typ-1-Diabetes wird deshalb auch als »latenter autoimmune diabetes of adults« (LADA) bezeichnet. Gegenwärtig wird allerdings noch darüber spekuliert, ob eine β -Zellapoptose die auslösende Ursache der Autoimmunphänomene sein könnte, die bei den Patienten nachgewiesen wurden, die ursprünglich an einem Typ-2-Diabetes erkrankt sind. Neben den Patienten mit klassischem Typ-1-Diabetes weisen etwa 10 % aller Patienten mit Typ-2-Diabetes positive diabetesassoziierte Antikörper, in über 90 % der Fälle GADA auf. Wenn diese Patienten in den ersten 3–6 Monaten nach Diagnose konservativ oder medikamentös behandelbar sind und kein Insulin benötigen, werden sie als LADA (latenter autoimmuner Diabetes des Erwachsenen) bezeichnet. In den Leitlinien wird diese Form dem Typ-1-Diabetes zugeordnet, klinisch imponiert sie jedoch wie ein Typ-2-Diabetes. Da sich aktuell aus der Diagnose LADA keine Konsequenz für eine spezifische Therapie ableitet, kann die Bestimmung von diabetesassoziierten Antikörpern bei der großen Zahl von Typ-2-Diabetes-Patienten derzeit nicht empfohlen werden. Sie hilft jedoch im Einzelfall, eine Erklärung zu finden, wenn die Insulinbedürftigkeit besonders früh eintritt oder wenn der Patient mit oraler Diabetesmedikation schlecht einstellbar ist.

2.6.2 Virusinfektionen

Ein erster Hinweis für die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen Virusinfektionen und Diabetesmanifestationen war die Beobachtung, dass der Typ-1-Diabetes gehäuft im Herbst und Winter auftritt und immer wieder örtliche und zeitliche Häufungen von Diabetesmanifestationen vorkommen. Bis heute wurden insgesamt 13 verschiedene Viren mit der Entstehung des Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht, bei Menschen insbesondere Entero- (besonders Coxsackie-), Mumps-, Röteln-, Zytomegalie-, Varizellen-, Poliomyelitis-, Hepatitis-A- und Influenzaviren.

In diesem Zusammenhang wurde immer wieder die mögliche Gefahr einer Diabetesentstehung durch eine Impfung (z. B. Mumps) diskutiert.

- **Inzwischen liegen gute epidemiologische Daten vor, die keinen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes ergeben haben.**

In der prospektiven »Diabetes Autoimmunity Study in the Young« (DAISY) aus Denver, USA, zeigt sich auch kein Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten diabetesassoziierter Antikörper bei erstgradig verwandten Kindern von Patienten mit Typ-1-Diabetes. Zum gleichen Ergebnis kommt die deutsche BABYDIAB-Studie. Eine Untersuchung von 11- bis 13-jährigen schwedischen Schulkindern vor und nach der Masern-Mumps-Röteln-Impfung ergab ebenfalls keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dieser Impfung und β -Zell- oder Schilddrüsenautoimmunität. Auch für die neueren Impfungen wie Haemophilus influenzae Typ B oder Hepatitis B bzw. Abweichungen vom empfohlenen Zeitpunkt im Impfkalender fanden sich keine Hinweise für einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Typ-1-Diabetes. Auf der Webseite des Robert Koch-Instituts ist auch eine offizielle Stellungnahme einsehbar, auf die besorgte Eltern gegebenenfalls verwiesen werden können.

Ein Beweis für die β -zellzytotrope Wirkung des Rötelnvirus ist die Beobachtung, dass ca. 50 % aller Kinder mit einer Rötelnembryopathie einen Typ-1-Diabetes entwickeln. Ein wichtiger Hinweis für die Wahrscheinlichkeit der Virusgenese ist der Fall eines 10-jährigen Jungen, bei dem unmittelbar nach Diabetesmanifestation ein Cocksackie-B4-ähnliches Virus isoliert werden konnte, das bei genetisch für Diabetes determinierten Mäusen ebenfalls einen Diabetes auslöste.

Inzwischen wurden verschiedene Vorstellungen über die ätiopathogenetische Wirkung von Virusinfektionen entwickelt (► Übersicht).

Mögliche ätiopathogenetische Wirkung von Virusinfektionen

- Viren infizieren die β -Zellen direkt und zerstören sie.
- Viren induzieren in β -Zellen die Expression von Antigenen, die das Immunsystem als fremd erkennt. Die autoimmunologische Zerstörung der β -Zellen wird gestartet.
- Im Sinne einer »molecular mimicry« exprimieren β -Zellen und Viren ähnliche Antigene. Das Immunsystem zerstört neben Viren auch β -Zellen (Beispiel: die Sequenzhomologie zwischen Glutamatdecarboxylase (GAD)-Proteinen der β -Zellen und Proteinen des Cocksackie-B4-Virus).
- Viren aktivieren MHC-Gene, sodass Klasse-II-MHC-Proteine exprimiert werden, die die autoimmunologische Zerstörung der β -Zellen induzieren.
- Viren beeinflussen direkt durch Immunmodulation die fehlgesteuerte β -zellzerstörende Immunantwort des Organismus.

Eine Infektion der β -Zelle ist aber nicht unbedingt Voraussetzung für eine Beteiligung von Viren an der Entstehung von Diabetes-Autoimmunität. Besonders Enteroviren sind indirekt mit dem Auftreten von Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht worden. Dabei lieferte die große Sequenz-Homologie zwischen dem 2C-Protein des Coxsackievirus und GAD, dem Hauptautoantigen des Typ-1-Diabetes, eine gute Grundlage für die »Molekuläre-Mimikry-Hypothese« in der Diabetes-Entstehung. Prospektive finnische Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Enterovirusinfektion und späterem Auftreten eines Typ-1-Diabetes. Kontroverse Ergebnisse gibt es auch hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs einer Enterovirusinfektion und der Manifestation eines Typ-1-Diabetes. Enteroviren wurden in 75 % der intestinalen Biopsien von Patienten mit Diabetes und nur in 10 % der Kontrollen gefunden. Dies könnte auf eine persistierende Enterovirusinfektion des Darms hinweisen, der ein Reservoir für einen späteren Übertritt zum Pankreas mit konsekutiver Auslösung einer Insulitis darstellt. Neben Enterovirusinfektionen bei frisch manifestierten Patienten wurden Enterovirusinfektionen auch bei Patienten im Stadium des Prädiabetes und bei Autoantikörper-positiven Kindern nachgewiesen. Eine Enterovirusinfektion in der Schwangerschaft ist ebenfalls als Risikofaktor für einen Typ-1-Diabetes des Kindes nachgewiesen worden.

Aber nicht nur Viren werden als Infektionserreger mit Typ-1-Diabetes assoziiert. Insbesondere die bakterielle Zusammensetzung des Darms könnte eine Rolle spielen. Eine Störung der mikrobiellen Flora des Darms könnte die Entwicklung einer Autoimmunität begünstigen. Die »Leaky-gut«-Hypothese beschreibt eine vermehrte Durchlässigkeit der intestinalen Barriere für bakterielle Pathogene in genetisch prädisponierten Individuen, die zu einer Immunaktivierung und einer Fehlregulation von vor Diabetes schützenden Tregs führt. Genauso könnten andere Bestandteile der intestinalen mikrobiellen Besiedlung diabetesschützende Eigenschaften aufweisen, sodass auch über Probiotika in der Diabetesprävention diskutiert wird.

2.6.3 Stildauer und Ernährungsfaktoren

Während die Rolle des ernährungsabhängigen Faktors Übergewicht für Typ-2-Diabetes lange belegt ist, werden auch hinsichtlich des Typ-1-Diabetes immer wieder Ernährungsfaktoren als Auslöser eines zum Typ-1-Diabetes führenden Autoimmunprozesses diskutiert. In der »Akzelerator-Hypothese« werden die zunehmende Häufigkeit des Typ-1-Diabetes im Kindesalter und die möglicherweise abnehmende Zahl der Erwachsenen mit einer möglichen Rolle von Übergewicht und Insulinresistenz bei der Entwicklung auch eines Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht. Demnach erkranken keineswegs mehr Menschen an einem

Typ-1-Diabetes, die Erkrankung tritt lediglich in früheren Jahren auf. Die »Akzelerator-Hypothese« wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

2

Die den Autoimmunprozess auslösenden (»triggernden«) Umweltfaktoren müssen zum Teil bereits innerhalb der ersten Lebensmonate des Kindes wirksam sein. So gehören Nahrungsantigene zu den Umweltfaktoren, mit denen das noch unreife Immunsystem des Kindes bereits in den ersten Lebensmonaten konfrontiert wird.

Unter anderem werden Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Nitrat-, Nitrit- und Nitrosaminverbindungen sowie Wasser mit hohem Nitratanteil diskutiert, aber auch ein gesteigerter Verbrauch von Kaffee oder Rohrzucker. In der Ernährung von Kindern im ersten Lebensjahr spielt vor allem die Aufnahme von Nitrat über das Trinkwasser, für die Zubereitung von Säuglingsmilch oder Tee, aber auch über Gemüse und Kartoffeln eine Rolle. N-Nitroso-Verbindungen hatten im Tierexperiment toxische Effekte an den β -Zellen. Ferner wird angenommen, dass Nitrosamine den diabetogenen Effekt bestimmter Viren verstärken.

In diesem Zusammenhang ist auch die Stilldauer von entscheidender Bedeutung, da gestillte Kinder nicht nur das Immunsystem günstig beeinflussende Substanzen aufnehmen, sondern sie erhalten erst zu einem späteren Zeitpunkt Beikost, die potenziell nachteilig wirkende Bestandteile enthalten kann. Da in den ersten Lebensmonaten die Permeabilität des Darms für Makromoleküle erhöht ist, kann es insbesondere in diesem Zeitraum zur Sensibilisierung gegen Nahrungsbestandteile kommen.

Übereinstimmend berichten die Forscher der amerikanischen DAISY- und der deutschen BABYDIAB-Studie, dass Inselzellautoimmunität häufiger bei Säuglingen auftritt, die abweichend von üblichen Ernährungsempfehlungen bereits in den ersten drei Lebensmonaten glutenhaltige Zerealien gefüttert bekommen. Auswertungen der Studienergebnisse zeigen aber, dass der unterschiedliche Zeitpunkt der ersten glutenhaltigen Ernährung keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Parameter hatte.

Aufgrund seiner immunmodulatorischen Wirkung wird Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol = Kalzitriol) als protektiver Faktor für Erkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Addison, Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis diskutiert. Vitamin-D-Supplementierung scheint somit nach Datenlage ein vielversprechender Ansatz zur Prävention von Inselzellautoimmunität zu sein. Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde empfiehlt derzeit eine kontinuierliche Rachitisprophylaxe im ersten Lebensjahr mit täglich 10–12,5 μg (400–500 I.E.) Vitamin D. Unklar ist, ob diese Dosis aber bereits einen protektiven Effekt bezüglich der Initiierung des Autoimmunprozesses besitzt. Auch hier sind die Ergebnisse von Studien mit ausreichender Fallzahl abzuwarten.

Der Einfluss von früher Aufnahme von Kuhmilchproteinen mit der Säuglingsnahrung wird in einer großen internationalen Studie zur Primärprävention des Typ-1-Diabetes untersucht. Kinder von Müttern mit Typ-1-Diabetes wurden nach Beendigung der dreimonatigen ausschließlichen Stillzeit für weitere 6–8 Monate mit einer kuhmilchfreien Spezialnahrung ernährt und mit einer Kontrollgruppe verglichen (»Trial to Reduce IDDM in the genetically at Risk«, TRIGR). Eine erste Zwischenauswertung des Risikos, im Beobachtungszeitraum diabetesassoziierte Antikörper zu entwickeln, zeigte 2014 keinen Effekt. Endpunkt der Studie ist jedoch das Diabetesauftreten mit 10 Jahren, sodass erst im Jahr 2017 endgültig geklärt sein wird, ob die Kuhmilch-Hypothese zur Primärprävention des Typ-1-Diabetes korrekt ist. Da es bislang keine ausreichend gesicherten Daten gibt, können aus der gegenwärtigen Studienlage noch keine speziellen Empfehlungen für die Ernährung von Säuglingen mit erhöhtem Typ-1-Diabetesrisiko abgeleitet werden. Eine Modifikation der Ernährung zur Primärprävention des Typ-1-Diabetes sollte nur im Rahmen von Studien mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Erst wenn als gesichert geltende Ergebnisse vorliegen und die Ernährungsfaktoren identifiziert sind, die eindeutig mit einem Risiko für oder einem Schutz vor Typ-1-Diabetes in Zusammenhang stehen, ist es möglich, spezielle Empfehlungen für die frühkindliche Ernährung zu formulieren. Bis dahin wird gemäß der Empfehlungen für die Ernährung von Säuglingen dazu geraten, Kinder in den ersten 4–6 Monaten ausschließlich zu stillen und Beikost erst im Alter von 5–7 Monaten einzuführen.

2.6.4 Perinatale Faktoren, Alter und Sozialstatus der Eltern

Eine ganze Reihe weiterer Umweltfaktoren, die bei der Ätiopathogenese des Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen sollen, sind beschrieben worden, teilweise jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen. Um die Bedeutung von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren auf die Entwicklung des Typ-1-Diabetes zu untersuchen sowie Marker für die Früherkennung des Typ-1-Diabetes zu finden, werden moderne Methoden der Genomik, Metabolomik, Mikrobiom-Analyse, Genexpressionsanalysen und Nutrigenomik in den verschiedenen prospektiven Verlaufsbeobachtungsstudien auch in Deutschland (BABYDIAB, TEDDY, TEENDIAB etc.) durchgeführt.

Perinatale Faktoren Ein Ergebnis der BABYDIAB-Studie zeigt, dass Kinder, die per Kaiserschnitt zur Welt kamen, ein mehr als doppelt so hohes Typ-1-Diabetesrisiko haben als Kinder, die spontan entbunden wurden. Ein größeres Diabetesrisiko durch Kaiserschnitt war vor allem nachweisbar bei Kindern mit bestimmten

Varianten des Gens IFIH1 (»interferon induced with helicase c domain 1«), das die Entwicklung von Typ-1-Diabetes beeinflusst. Das Protein IFIH1 ist für die Erkennung von Virus-RNA zuständig und reguliert somit die angeborene Immunabwehr gegenüber Viren. Man nimmt an, dass eine Virusinfektion das IFIH1-Gen aktiviert und es dadurch zur Ausschüttung des immunstimulierenden Proteins Interferon kommt. Dies hemmt zwar die Virusvermehrung, jedoch lockt es auch die zytotoxischen T-Zellen an, die – so nimmt man an – β -Zellen erkennen und zerstören. Somit scheinen Virusinfektionen die Entwicklung von Typ-1-Diabetes zu fördern. Bei Kindern mit bestimmten Varianten dieses Gens steigt das Risiko für die Autoimmunerkrankung bei einem Kaiserschnitt sogar um etwa das Dreifache.

Eine Erklärung für diese Ergebnisse ist die Tatsache, dass die Entbindung per Kaiserschnitt auf die Beschaffenheit der kindlichen Darmflora und damit auf das Immunsystem einwirkt. Unter den Mikroorganismen, die den Darm besiedeln, lassen sich bei Kindern, die per Kaiserschnitt auf die Welt kamen, zum Beispiel weniger Bifidobakterien nachweisen. Somit ähnelt die Darmflora dieser Kinder dem veränderten Mikrobiom von Menschen mit Diabetes. Bei den Bifidobakterien handelt es sich um die wichtigste Gruppe der nützlichen Darmbakterien. Sie sind auch in der Vagina gesunder Frauen zu finden, sodass sie bei einer vaginalen Entbindung vom Säugling aufgenommen werden können. Diese Mikroorganismen erfüllen neben der Bekämpfung von Krankheitskeimen und Schadstoffen vielfältige Aufgaben für das Immunsystem: So versorgen sie unter anderem die Immunzellen im Darm mit wichtigen Informationen zur Bekämpfung von Erregern, bilden Vitamine wie das Vitamin K und fördern den Aufbau der Darmschleimhaut. Eine andere Studie belegt, dass ein hohes Geburtsgewicht mit dem Erkrankungsrisiko positiv assoziiert ist; andere Studien widerlegen diese Beobachtung. Auch eine AB0- oder Rh-Inkompatibilität soll mit einem höheren Risiko, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, einhergehen.

Alter der Eltern Während man zunächst davon ausging, dass mit zunehmendem Alter der Mutter das Erkrankungsrisiko der Kinder abnimmt, konnte eine neuere Studie zeigen, dass Kinder von älteren Müttern (> 35 Jahre) gegenüber jüngeren Müttern (< 25 Jahre) ein erhöhtes Risiko, an Diabetes zu erkranken, aufwiesen (Odds Ratio 2,43). Kinder mit älteren Vätern zeigten in derselben Studie ein um etwa 50 % höheres Erkrankungsrisiko. Auch andere Autoren konnten über ein erhöhtes Krankheitsrisiko bei höherem Alter der Mütter berichten.

Sozialstatus der Eltern Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass Kinder aus Familien mit hohem durchschnittlichem Einkommen gegenüber Familien mit niedrigem ein größeres Erkrankungsrisiko aufweisen. Es wird diskutiert, dass unter besseren hygienischen Verhältnissen eine pathogenärmere Umgebung die

Diabetesinzidenz ansteigen lässt, während eine pathogenreichere Umgebung eher einen Schutz vermitteln soll. Diese sogenannte »Hygiene-Hypothese« für Autoimmunkrankheiten geht davon aus, dass ein durch große Hygiene »unterbeschäftigtes« Immunsystem für das Auftreten von Autoimmunität prädisponiert.

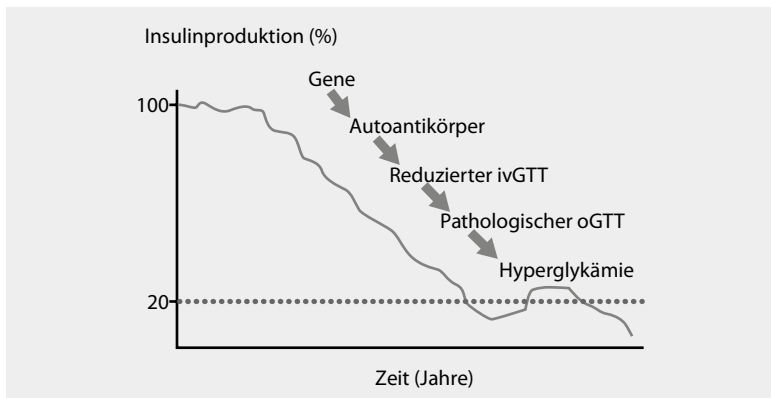
- **Bisher ist für keinen Umweltfaktor gesichert, dass er die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes auslöst, sodass gegenüber Patienten und Angehörigen keine Empfehlungen zum Lebensstil ausgegeben werden können.**

2.6.5 Manifestationsfördernde Faktoren

Die beiden wichtigsten manifestationsfördernden Faktoren des Typ-2-Diabetes sind Adipositas und Schwangerschaft. Beide Faktoren spielen bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen keine Rolle. Sehr häufig tritt der Diabetes bei Kindern und Jugendlichen während oder im Anschluss an einen Infekt auf. Aber auch andere Belastungen wie Verletzungen, Verbrennungen, Operationen, Unfälle oder seelische Traumen können manifestationsfördernd sein. Man vermutet, dass die Mehrsekretion von kontrainsulinären Hormonen (Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Glukokortikoide, Wachstumshormon), die durch »Stress« ausgelöst wird, eine bereits bestehende Glukosetoleranzstörung verstärkt und bei bereits bestehender β -Zellinsuffizienz die Grenze zur klinischen Manifestation eines Diabetes überschritten wird. Man sollte aber Eltern diesbezüglich entlasten, da diese Faktoren im Zusammenspiel genetischer Faktoren, Umwelteinflüsse und spezifischer Virusinfektionen von untergeordneter Bedeutung sind und der autoimmunologische Prozess schon lange vorher abläuft, sodass diese manifestationsfördernden Faktoren nur dann zum Tragen kommen, wenn wenig mehr als die verbleibenden 20 % der β -Zellen noch erhalten sind und die Manifestation ohnehin unmittelbar bevorsteht.

2.7 Prädiktion des Typ-1-Diabetes

Die Entwicklung von Methoden zur Prädiktion eines Typ-1-Diabetes hat dazu geführt, dass heute ein Prä-Typ-1-Diabetes mit ziemlicher Sicherheit diagnostiziert werden kann (■ Abb. 2.6). Aus praktischen Gründen stehen dabei Methoden zur Untersuchung der humoralen Autoimmunität im Vordergrund.



■ **Abb. 2.6** Möglichkeiten der Diabetesdiagnostik im Verlauf des Prä-Typ-1-Diabetes. HLA »Human Leucocyte Antigen (Locus A) System«, i.v. GTT intravenöser Glukosetoleranztest, oGTT oraler Glukosetoleranztest

2.7.1 Humorale Autoimmunität

Für die Diagnose eines Prä-Typ-1-Diabetes eignen sich Autoantikörper, die mit spezifischen Inselzellproteinen reagieren. Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), gegen das Enzymprotein Tyrosinphosphatase 2 (IA-2A) sowie gegen Zinktransporter-8 (ZnT8A) werden unterschieden (■ Tab. 2.3). Diese Antikörper sind eine relativ präzise Messgröße für das Vorliegen einer Inselzellautoimmunität bei Menschen. Für die eigentliche β -Zellzerstörung sind sie jedoch nicht verantwortlich.

Obwohl man davon ausgeht, dass T-Zellen die entscheidende Rolle bei der Betazellzerstörung spielen, stehen gegenwärtig keine geeigneten Methoden zur Bestimmung der spezifischen T-Zellen im peripheren Blut zur Verfügung. Das Auftreten von Inselautoantikörpern in sehr jungem Alter betrifft zumeist Kinder mit den Genotypen HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 oder HLA DR4-DQ8/DR4-DQ8. Die Entwicklung von multiplen Antikörpern ist mit dem Auftreten von hochaffinen Antikörpern verbunden. Personen mit niedrigaffinen, singulären Antikörpern zeigen dagegen meist keine Progression des Autoimmunprozesses. Die Intensität der Erkrankung spiegelt sich somit in der Anzahl der verschiedenen Antikörper und der Höhe des Titters wieder. Insgesamt kann der positive prädikative Wert durch eine Kombination von verschiedenen Antikörpern gesteigert werden (■ Tab. 2.3).

■ **Tab. 2.3** Inselzellautoantikörper zur Risikobestimmung und Diagnostik des Typ-1-Diabetes

Parameter	Abkürzung	Funktion	Nachweisbarkeit und klinische Bedeutung
Inselzellantikörper	ICA	Antikörper gegen verschiedene Inselzellantigene (überwiegend GAD)	bei 80–90 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes nachweisbar Heute kaum noch in Gebrauch
Glutamatdecarboxylase-Antikörper	GADA	Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase	bei 70–80 % der neu diagnostizierten Patienten mit Typ-1-Diabetes nachweisbar Bei LADA-Patienten in > 90 % positiv
Tyrosinphosphatase-Antikörper	IA-2A	Antikörper gegen das Enzymprotein Tyrosinphosphatase 2	bei 60–70 % der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nachweisbar bei 2–5 % der Verwandten ersten Grades von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes
Insulinautoantikörper	IAA	Antikörper gegen Insulin und Proinsulin	bei 60–80 % der Kleinkinder nachweisbar bei 40 % der Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes nachweisbar Vorherige Insulintherapie führt zu Bildung von Insulinantikörpern (IAK) und stört den Nachweis von IAA
Zinktransporter-8-Antikörper	ZnT8A	Antikörper gegen Zinktransporter	Nachweisbar bei 60–80 % der Kinder und Jugendlichen mit neu entdecktem Typ-1-Diabetes

Als metabolischer Marker wird die Messung der frühen Insulinausschüttung im intravenösen Glukosetoleranztest (i.v. GTT) als zusätzlicher Prädiktionsparameter verwendet. Seit der Etablierung unterschiedlicher Antikörpermarker ist der i.v. GTT auch wegen seiner schwierigen Durchführbarkeit in der Routine in den Hintergrund getreten.

Inselzellantikörper

Die zunächst identifizierten zytoplasmatischen ICA sind zwar inselzellspezifisch, aber gegen alle vier Zelltypen (α , β , δ - und ϵ -Zellen) der Langerhans-Inseln gerichtet. Sie weisen Kreuzreaktionen mit anderen Tierspezies auf und gehören der IgG-Klasse an. Dabei handelt es sich um polyklonale Antikörper, die gegen verschiedene Determinanten der Inselzellen gerichtet sind. Die Bestimmung der ICA erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz auf humanem Pankreas der Gruppe 0. Durch internationale Workshops ist es gelungen, die Messung von zytoplasmatischen Inselzellantikörpern zu standardisieren. Damit wurden die Sensitivität und Spezifität von ICA-Assays verschiedener Laboratorien vergleichbar (Maßeinheit: Juvenile-Diabetes-Federation [JDF]-Einheit). Der Wert von ICA wird dadurch eingeschränkt, dass die Messung mittels indirekter Immunfluoreszenz im üblichen Laboralltag nicht einfach umzusetzen ist. Daher spielt die ICA-Bestimmung im Gegensatz zu den biochemischen Antikörpern (IAA, GADA, IA-2A, ZNT8A) im klinischen Alltag keine Rolle mehr.

Insulinautoantikörper

Insulinautoantikörper (IAA) sind bereits vor der ersten Insulingabe nachweisbar und gegen körpereigenes Insulin gerichtet. Nach Beginn der Insulintherapie entwickelten auch primär IAA-negative Patienten als Konsequenz aus der subkutanen Insulintherapie Insulinantikörper. Insofern hat die IAA-Bestimmung als Maß für Autoimmunität nur bis ca. 1 Woche nach Beginn der Insulintherapie Wert, da die Insulintherapie-induzierten IAA von denen durch Autoimmunität mit den Nachweismethoden nicht unterschieden werden können. IAA zeigen eine strenge Altersabhängigkeit: Während nahezu 100 % der Kinder mit Diabetes unter 5 Jahren IAA aufweisen, sind es bei Erwachsenen über 30 Jahre nur noch 20 %. Damit spielen die IAA für die Diagnostik im Kindesalter eine besondere Rolle. Der prädiktive Wert der IAA wird ähnlich dem der ICA angegeben. Der positive prädiktive Wert für die kumulative 3- bzw. 5-Jahres-Inzidenz wird zwischen 33 bzw. 59 % angegeben. Methodisch ist die IAA-Bestimmung am komplexesten, mit hohen Serumkonzentrationen für die Bestimmung. Auch die IAA sind wahrscheinlich eine heterogene Gruppe von Antikörpern mit unterschiedlichem prädiktivem Wert, die gegenwärtig nicht sicher zu differenzieren sind.

GAD-Antikörper

Ein großer Teil der ICA sind gegen ein β -Zellautoantigen mit dem GABA-synthetisierenden Enzym Glutamatdecarboxylase A (GAD-Antikörper [GADA]) gerichtet. Zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation können bei ca. 70–90 % der Patienten GADA nachgewiesen werden. Der positive prädiktive Wert von GADA wird mit 28 % bzw. 52 % (kumulative 3- bzw. 5-Jahres-Inzidenz) angegeben. Daten einer Langzeitstudie von Frauen mit Gestationsdiabetes sprechen dafür, dass GADA

auch einen ausreichenden Risikomarker bei diesen Patientinnen darstellen, da das Vorhandensein von GADA unabhängig von anderen Antikörpermarkern mit einem sehr hohen Risiko (über 50 %) eines postpartalen Typ-1-Diabetes verknüpft ist. Auch für die Diagnostik des LADA-Diabetes (»late autoimmune diabetes in adults«) scheint das Vorhandensein von GADA ein Risikomarker für eine baldige Insulinabhängigkeit zu sein.

Tyrosinphosphatase-Antikörper

Als weiteres diabetesspezifisches Autoantigen wurden die Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA-2) identifiziert, die ursprünglich als 40-kD-Protein beschrieben wurden. Diese Antikörper sind gegen die transmembranöse Tyrosinphosphatase gerichtet. IA-2 hat eine extrazelluläre, transmembranöse und zytoplasmatische Domäne, und die Wertigkeit verschiedener Antikörperuntergruppen wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Es wird vermutet, dass IA-2A eine schnellere Progression der Krankheit vorhersagt. Eine Analyse der amerikanischen Familienstudie ergab 40 % bzw. 81 % (kumulative 3- bzw. 5-Jahres-Inzidenz) als positiven prädiktiven Wert. Genauso wie GAD wird IA-2 in verschiedenen Geweben inklusive Gehirn, Hypophyse und Pankreas exprimiert, und es ist unklar, welche pathogenetische Bedeutung Autoimmunität für diese verschiedenen Gewebe hat.

ZnT8-Antikörper

Das kationische Efflux-Transporter-Protein (ZnT8) wird von den pankreatischen Betazellen gebildet und spielt u. a. eine Rolle bei der Insulinsekretion. ZnT8 wurde kürzlich als eines der Hauptzielantigene von Autoantikörpern beim Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben. Autoantikörper gegen ZnT8 sind vorwiegend gegen eine C-terminale Domäne gerichtet. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bei 60–80 % der kaukasischen und bei 24–28 % der asiatischen Bevölkerung ZnT8-Antikörper bei einer diagnostischen Spezifität von > 98 % nachweisbar. Interessanterweise wurden ZnT8-Antikörper bei 25–30 % von T1D-Patienten gefunden, bei denen keine der etablierten diabetesspezifischen Autoantikörper (ICA-, IAA-, GAD-, IA-2A) nachweisbar waren. Bei kombinierter Bestimmung der etablierten Diabetes-Autoantikörper zusammen mit dem ZnT8-Antikörper kann die diagnostische Sensitivität auf über 90 % bei frisch manifestem T1D erhöht werden. Bei ZnT8A-positiven Kindern wird die Progressionsrate zusätzlich durch den Genotyp SLC30A8 stratifiziert. Weiterhin kann das Risiko für einen T1D bei Kindern, die entweder nur einen oder mehrere der etablierten Diabetes-Autoantikörper entwickelt haben, durch die zusätzliche Bestimmung von ZnT8-Antikörpern mit höherer Sicherheit eingeschätzt werden. Da sowohl IA-2 als auch IA-2 β und ZnT8 Transmembranproteine der insulinsekretorischen Vesikel sind, könnte diese Autoimmunität gegen Bestandteile des Sekretionsapparats der β -Zellen eine hohe pathogenetische Relevanz besitzen.

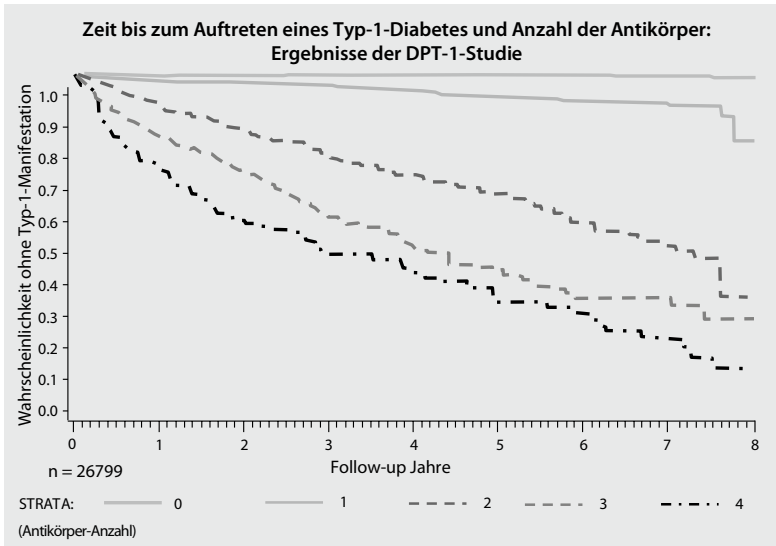
2.7.2 Zelluläre Autoimmunität

2

Während diabetesassoziierte Antikörper diagnostisch hilfreich sind, aber pathogenetisch unbedeutend scheinen, können Inselantigen-reaktive T-Lymphozyten einen Diabetes übertragen und die Inseldestruktion verursachen. Die klinische Beobachtung eines Typ-1-Diabetes bei einem Patienten mit einer erblichen β -Zelldefizienz belegt die Hypothese der T-zellvermittelten Autoimmunität des Typ-1-Diabetes. Im Gegensatz zu den humoralen Autoantikörpern sind T-Lymphozyten also direkt in die Zerstörung der β -Zellen involviert. Es wäre daher naheliegend, direkt die Anzahl und die Aktivität der β -zellspezifischen T-Zellen bei Individuen mit erhöhtem Typ-1-Diabetesrisiko zu messen. Die Charakterisierung der T-Lymphozyten und Zytokinspiegel ist allerdings vom Einsatz im diagnostischen Alltag weit entfernt. Grund hierzu ist die Schwierigkeit, die Zellen überhaupt im peripheren Blut nachzuweisen, dazu kommen die verschiedenen schwer zu standardisierenden Assays. Derzeit werden T-Zell-Workshops durchgeführt, die auf eine Standardisierung und damit breitere Einsetzbarkeit hinarbeiten. Die Charakterisierung der zellulären und systemischen Immunantwort ist vor allem für das Verständnis der Pathogenese und das Immunmonitoring von klinischen Interventionsstudien interessant, bei denen versucht wird, über eine Immunintervention die Progression der β -Zellzerstörung aufzuhalten.

2.7.3 Kombination von Früherkennungsuntersuchungen

Üblicherweise werden nicht einzelne Diabetesantikörperspiegel bestimmt, sondern nur in Kombination. So ergeben sich bei Familienstudien bei mindestens drei Autoantikörpern deutlich höhere positive Vorhersagewerte (■ Abb. 2.7). Ein Kind, bei dem multiple Antikörper bis zum 5. Lebensjahr nachweisbar sind, hat 5 Jahre später in 51 % einen Diabetes, in 10 Jahren in 75 % und eine nahezu hundertprozentige Wahrscheinlichkeit auf die Gesamtlebenszeit gerechnet. Gegebenenfalls können diese Antikörperbefunde mit der HLA-Typisierung oder mit metabolischen Markern (i.v. GTT) zur Prädiktion kombiniert werden. Da über 85 % der Menschen, die in der Zukunft einen Diabetes entwickeln, durch eine Kombination von GADA, IA-2A, IAA und ZnT8A mit entsprechend sensitiven Assays erkannt werden können, soll die Bestimmung von GAD mit IA-2, ZnT8A oder IAA in der Primärdiagnostik kombiniert werden (■ Tab. 2.4). Besonders bei Kindern unter 10 Jahren sollte IAA zur Erhöhung der Sensitivität verwendet werden. Da das Risiko mit der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper ansteigt, sollten bei Nachweis eines Antikörpers weitere Antikörper bestimmt werden, damit das Risiko exakter definiert werden kann (mindestens drei, besser alle vier: IAA, GADA,



■ **Abb. 2.7** Kumulative Diabetesinzidenz innerhalb von 10 Jahren in Abhängigkeit von der Anzahl der initial nachgewiesenen Antikörper

IA-2A, ZnT8A). Dabei sollten nur Ergebnisse von Laboratorien verwendet werden, die sich an sog. »Proficiency Workshops« beteiligt haben.

Intravenöser GTT Bei Autoantikörper-positiven Personen kann das Ausmaß der β -Zellzerstörung durch die Messung der frühen Insulinsekretion im i.v. GTT ermittelt werden.

Die Durchführung des Tests erfolgt nach einem international standardisierten Protokoll (Position Statement 1990). Unmittelbar vor sowie 1 und 3 min nach i.v. Glukoseinjektion (0,5 g/kg KG als 20%ige Glukoselösung) erfolgt die Blutentnahme zur Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum.

In ■ Tab. 2.5 sind die Normalwerte bei stoffwechselgesunden Kindern dargestellt. Wenn die Insulinkonzentration 1 und 3 min nach i.v. Gabe von Glukose unterhalb der 1. Perzentile von gesunden Kontrollpersonen liegt, muss davon ausgegangen werden, dass sich in 50–80 % der Fälle innerhalb eines Jahres ein manifester Typ-1-Diabetes entwickelt.

Personen mit multiplen Antikörpern und normaler Insulinausschüttung haben zwar auch ein erhöhtes Diabetesrisiko, allerdings mit einer verzögerten Diabetesentwicklung von bis zu 20 Jahren.

2

Tab. 2.4 Diagnostische Sensitivität für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes bei antikörperpositiven erstgradig Verwandten während einer 5- bis 10-jährigen Nachbeobachtung

Antikörper	Sensitivität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)
ICA	50–84	43–53
GADA	64–90	42–52
IA2A	31–64	55–81
IAA	24–76	29–59
GADA and IAA	68–81	67–68
GADA and IA2	62–81	70–95
IAA and IA2	54	62–100
3 Antikörper	52–61	64–100
Keine Antikörper	–	0–1

Tab. 2.5 Seruminsulinwerte (µU/ml) bei stoffwechselgesunden Kindern im i.v. GTT (Basalwerte vor Glukoseinjektion und Additionswerte 1 und 3 min nach Glukoseinjektion [0,5g/kg KG])

Tanner-Stadium	Basalwert 50. Perzentile	Additionswert 1+3 min			
		50. Perzentile	5. Perzentile	3. Perzentile	1. Perzentile
1	4,9	63,7	27,2	24,3	19,7
2–3	7,9	100,1	57,0	51,8	46,6
4–5	9,6	108,4	46,1	39,9	33,4
Erwachsen	8,3	82,0	35,5	29,8	19,7

2.7.4 Zeitlicher Ablauf der Autoimmunität

Ungefähr 80 % aller Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes entwickeln die Inselautoantikörper vor dem 5. Lebensjahr (■ Abb. 2.8).

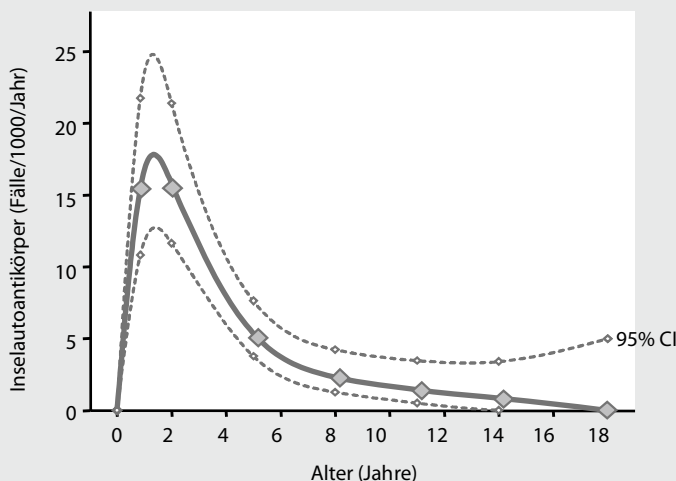
Das bedeutet für die Praxis, dass ein Antikörperscreening im Alter von 2–5 Jahren eine hohe Vorhersagekraft für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes im frühen Kindesalter hat. Offenbar beginnt der Autoimmunprozess auch beim Menschen sehr früh im Leben. Die finnischen prospektiven Untersuchungen bei Geschwistern zeigen allerdings, dass eine Serokonversion zu jedem Zeitpunkt während der Kindheit und der Adoleszenz auftreten kann. Zwei unterschiedliche Formen können im Antikörperverlauf unterschieden werden. In der BABYDIAB-Studie war beim fulminanten Typ sehr früh eine massive Antikörperbildung nachweisbar, die Diabetesmanifestation trat schon vor dem 3. Lebensjahr auf. Die andere Verlaufsform war eher schleichend mit oszillierenden Antikörperverläufen. Das Vorliegen von IA-2A und/oder ZnT8A ist ebenfalls mit schneller Progression verbunden, wobei etwa 50 % der Betroffenen innerhalb von 5 Jahren klinische Symptome entwickeln. Noch ungeklärt ist die Frage, ob es eine transiente Autoimmunität gibt. In den verschiedenen Studien wurden Kinder beobachtet, die zunächst GADA- bzw. IAA-positiv waren, diese Antikörper jedoch wieder verloren.

2.7.5 Prädiktion eines Typ-1-Diabetes in der Gesamtbevölkerung

Nach Empfehlung der DDG-Leitlinien war bisher ein generelles Screening auf einen Typ-1-Diabetes weder bei der Allgemeinbevölkerung noch bei Hochrisikogruppen unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt worden. Im Gegensatz dazu wird in Japan bei einer deutlich höheren Inzidenz des Typ-2-Diabetes ein populationsbezogenes Diabetes-Screening (Messen der Glukose im Urin) für Schulkinder durchgeführt, hier werden bis zu 20,5 % aller Diabetesfälle (Typ 1 und Typ 2) durch dieses Screening diagnostiziert. Angesichts des beobachteten Typ-1-Diabetes-Inzidenzanstiegs, der Möglichkeit, damit eine potenziell lebensbedrohliche Ketoazidose zu vermeiden, und potenziell neuer Interventionsstudien wird dieser Ansatz in einer großangelegten Pilotstudie erprobt.

Seit Anfang 2015 wird daher zunächst in Bayern im Rahmen der Fr1da-Studie (Typ-1-Diabetes: Früh erkennen – Früh gut behandeln) die frühe Diagnose durch Insel-Autoantikörperscreening im Alter von 2–5 Jahren (U7, U7a, U8, U9) kostenlos für alle Kinder in Bayern angeboten. Zur Anwendung kommt ein neuer Test, der sogenannte 3-Screen, bei dem drei Antikörper in einem Test (GADA, IA-2A, ZnT8A) bestimmt werden und ein vierter Antikörper (IAA) dazugenommen wird, wenn 3-Screen > 99. Perzentile liegt. Im Falle eines positiven Testbe-

Inzidenz der Inselautoantikörper



■ **Abb. 2.8** Multiple Antikörper werden früh im Leben nachgewiesen. (Nach Ziegler et al. 2012)

funds vermittelt der behandelnde Arzt Kontakt zum Fr1da-Team (Einladung zur Prä-Typ-1-Diabetesschulung in einem Schulungszentrum vor Ort). Hier erfolgt eine kompetente Betreuung mit einer intensiven Schulung zum frühen Stadium des Typ-1-Diabetes (Prä-Typ-1-Diabetes) und die Anbindung an ein erfahrenes Schulungszentrum. Psychologen sind an allen Schulungszentren in das Team integriert (mit einer speziellen Schulung zum Prä-Typ-1-Diabetes), und die Familien werden mit Informationsmaterial versorgt (► Kap. 9).

Im klinischen Alltag erfolgen von Verwandten von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes häufig Anfragen nach einem Screening, insbesondere betrifft dies Geschwister. Aufgrund einer in der Regel mangelnden Konsequenz kann außerhalb von klinischen Studien für diese Personen mit erhöhtem Risiko kein generelles Screening empfohlen werden.

Innerhalb von kontrollierten Studien kann ein Screening bestimmter Bevölkerungsgruppen sinnvoll sein. Das Screening kann die Messung des Nüchtern-Blutzuckers, die Bestimmung diabetesspezifischer Antikörper oder auch die HLA-Typisierung umfassen. Da 9 von 10 Manifestationen in Familien ohne Typ-1-Diabetes auftreten, können Früherkennungsergebnisse bei erstgradig Verwandten nicht ohne Weiteres auf die Gesamtbevölkerung extrapoliert werden.

2.8 Prävention des Typ-1-Diabetes

Die Entwicklung des Typ-1-Diabetes ist durch drei Stadien charakterisiert:

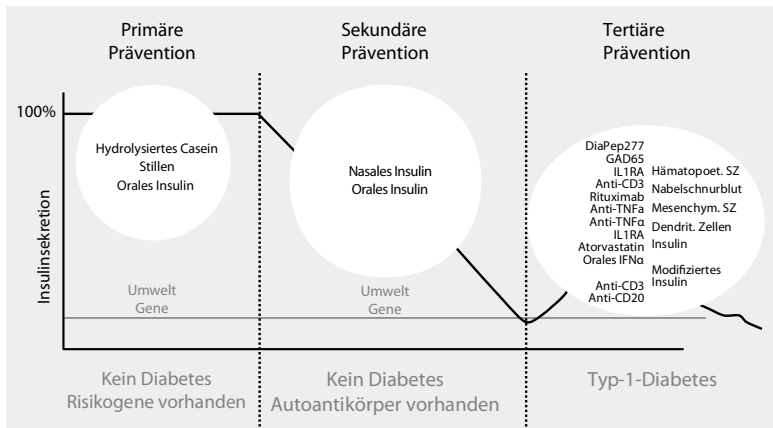
- Stadium der genetischen Prädisposition,
- Stadium des Prä-Typ-1-Diabetes mit Beginn des autoimmunologischen Zerstörungsprozesses der β -Zellen und dem Nachweis von diabetesspezifischen Autoantikörpern,
- Stadium des manifesten Typ-1-Diabetes mit konstanter Hyperglykämie und Glukosurie.

Bei den Diabetes-Präventionsstudien unterscheidet man dementsprechend zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Ausgehend von der Annahme, dass der Typ-1-Diabetes durch einen autoimmunologischen Prozess entsteht, wurden unterschiedliche Versuche einer immunologischen Intervention bei Menschen mit Typ-1-Diabetes unternommen (■ Abb. 2.9).

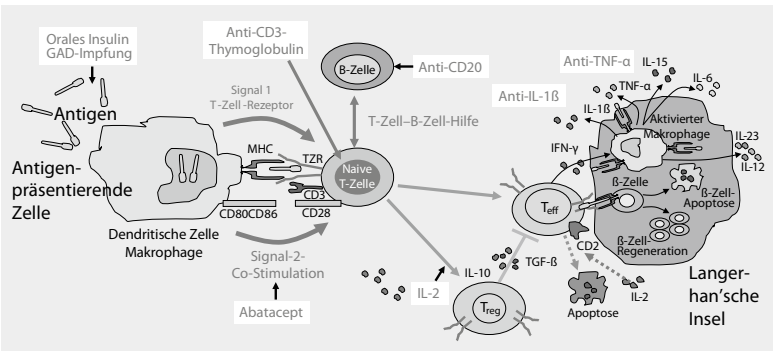
2.8.1 Tertiäre Präventionsstudien

Die verwendeten Medikamente können in Wirkstoffe zur Immunmodulation (Plasmapherese, Leukozytentransfusionen, Gammaglobulin, Interferon, Levamisole, Ciamexon, Atorvastatin, Rituximab u. a.), Entzündungshemmung (Theophyllin, Indometazin, Nikotinamid, Ketotifen u. a.) und Immunsuppression (Kortikoide, Antithymozyten-Globulin, Azathioprin, Cyclosporin, Pentoxifyllin u. a.) eingeteilt werden. Nach zunächst erfolglosen Versuchen der tertiären Prävention mit Glukokortikoiden, Interferon, Azathioprin, Levamisole, Plasmapherese Antilymphozytenglobulin, Ciamexone, Gammaglobulin, Indomethacin, Inosine Pranabex, Nikotinamid und Theophyllin wurde versucht, in einem früheren Krankheitsstadium, d. h. bei Nachweis von Autoimmunität, aber noch fehlenden klinischen Symptomen, im Sinne einer sekundären Präventionsstudie zu intervenieren.

In der letzten Zeit steht die Tertiärprävention wieder weitaus mehr im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Ziel ist jetzt nicht mehr, die Insulinpflichtigkeit grundsätzlich zu vermeiden, sondern einen temporären oder permanenten Effekt auf die Remissionsphase zu erzielen. Durch diesen Ansatz sollen mit geringerem logistischem Aufwand und kürzerer Beobachtungsdauer als in den Primär- oder Sekundärpräventionsstudien erfolgversprechende Interventionen ermittelt werden. Studien zur Tertiärprävention werden meist in den ersten Wochen bis Monaten nach Manifestation des Typ-1-Diabetes begonnen, mit dem Ziel, einen Effekt auf C-Peptid und Insulindosis bzw. HbA_{1c} zu erreichen (■ Abb. 2.10; ■ Tab. 2.6). Als Maß der körpereigenen Insulinproduktion wird dabei der Serumspiegel des



■ Abb. 2.9 Präventionsstudien bei Typ-1-Diabetes



■ Abb. 2.10 Differenzierte Interventionsziele in der Ätiologie des Typ-1-Diabetes

C-Peptids vor und nach einer standardisierten Flüssigmahlzeit oder nach 1 mg Glukagon (6 min nach i.v. Injektion) gemessen. Allerdings sollte die Insulindosis nur in Kenntnis des HbA_{1c}-Werts beurteilt werden, da die therapeutischen Strategien zwischen den Studienzentren verschieden sind. Ein großer Vorteil der Tertiärprävention besteht darin, dass ausschließlich Erkrankte therapiert werden und der Therapieerfolg relativ leicht messbar ist. Der größte Nachteil ist die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ausgeprägte Inseldestruktion.

Bislang wurde eine Vielzahl Tertiärpräventionsstudien durchgeführt. Nur wenige Substanzen haben das Stadium der Phase-II/III-Studien beim Menschen er-

■ **Tab. 2.6** Ansatzpunkte einer Immunintervention bei Typ-1-Diabetes (T1DM) in der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention

	Behandlung	Ergebnis
Primärprävention		
TRIGR-Studie	Casein-Hydrolysat nach dem Stillen, Phase II	Serokonversion um 50 % vermindert
	Phase III	Reduktion des Auftretens von Typ-1-Diabetes um 40 % bis zum Alter von 10 Jahren? Ergebnisse 2017 erwartet
Pre-POINT-Studie	Orales Insulin, Phase II	Studie läuft
Sekundärprävention		
ENDIT/DENIS	Nikotinamid oral, Phase II/III	Kein Erfolg
DPT-1	Insulin (i.v., s.c., oral), Phase II/III	Kein Erfolg (außer orales Insulin in Post-hoc-Analyse)
INIT I	Lispro intranasal, Phase II	Kein Erfolg
INIT II	Lispro intranasal, Phase II	Studie läuft
Tertiärprävention		
Anti-T-Zellen	Anti-CD3 (Teplizumab, Oltelixizumab)	C-Peptidstabilisierung
Abatacept	27 Infusionen über 2 Jahre	Nur transiente C-Peptidstabilisierung, niedrigeres HbA _{1c} 3 Jahre nach Manifestation
Anti-B-Lymphozyten	Rituximab i.v., Phase II	Transienter Erfolg
GAD-Vakzinierung	GAD65 Diamyd s.c., Phase II und III	C-Peptidstabilisierung nur in Pilotstudien und Untergruppen
DiaPep277-Behandlung	DiaPep277 s.c., Phase II und III	C-Peptidstabilisierung
Proinsulinplasmid-Impfung	BHT3021 i.m. Phase II	C-Peptidstabilisierung

Tab. 2.6 (Fortsetzung)

	Behandlung	Ergebnis
Interleukin-1-Blockade	Anakinra (IL1RA) s.c., Canakinumab (aIL1) s.c., Phase II	Kein Erfolg
DIATOR-Studie	Atorvastatin, Phase II	C-Peptidstabilisierung nach 12 Monaten

reicht. Hierzu gehört die antigenspezifische Therapie mit dem Hitzeschockproteineptid DiaPep277, mit GAD65 und mit dem Proinsulinplasmid BHT30121. Nur die subkutane Behandlung mit DiaPep277 und die intramuskuläre BHT3012-Therapie zeigten eine signifikant verbesserte C-Peptid-Sekretion. Auch die anti-entzündliche Therapie mit Atorvastatin zeigte Teilerfolge. Die Ergebnisse der T-Zell-gerichteten Therapie mit Antikörpern, die an den T-Zell-Oberflächenmarker CD3 binden, erbrachten enttäuschende Phase-III-Ergebnisse.

Die Therapie mit Stammzellen wird derzeit kontrovers diskutiert. Die bisherigen Studienergebnisse zum Transfer von autologem Nabelschnurblut schaden nicht, konnten jedoch auch keine klinisch relevante Verbesserung erreichen. Eine aufsehenerregende kleine Studie zur Stammzelltherapie aus Brasilien schaffte es, dass 70 % der behandelten Patienten vorübergehend ohne eine Insulintherapie auskamen. Dabei wurden in der Arbeitsgruppe von Voltarelli mindestens 15 neu manifestierte Patienten mit Typ-1-Diabetes zunächst mit Cyclophosphamid und GCSF konditioniert, autologe Stammzellen durch Leukaphrese gewonnen und nach weiterer Konditionierung mit Cyclophosphamid und Ratten-Antithymozytenglobulin eine Transfusion der autologen Stammzellen durchgeführt. Mehrere Patienten wiesen danach wohl langanhaltende Intervalle ohne exogenes Insulin bei guten HbA_{1c}-Werten auf. Das klinische Protokoll der autologen nichtmyeloablativen hämatopoetischen Stammzelltransplantation führte jedoch zu ausgeprägten, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Infektionen, Posttransplantations-Autoimmunkrankheiten, endokrinologischen Dysfunktionen und Oligospermie), sodass weder in Europa noch in den USA mit solchen Studien gerechnet werden kann. Aktuell wird diskutiert, wie Kombinationstherapien z. B. aus β -zellregenerativen Therapien wie β -Trophin oder auch Inkretinen in Kombination mit immunmodulierenden Ansätzen bessere Erfolge bei der Prävention und Immunintervention erzielen können.

2.8.2 Sekundäre Präventionsstudien

Nach der Entwicklung von Methoden zur Diagnose des Prä-Typ-1-Diabetes lag es nahe, eine Immunintervention während der prädiabetischen Phase, in der die β -Zellen noch weitgehend erhalten sind, zu erproben. So wurde in den letzten Jahren weltweit eine Reihe von sekundären Interventionsstudien bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes mit nachweisbar hohem Diabetesrisiko initiiert. Da aber in der Familie bei 9 von 10 Fällen mit Diabetesmanifestation keine weiteren Fälle von Typ-1-Diabetes bekannt sind, haben die Ansätze, die in diesen Studien untersucht werden, nur für einen kleinen Teil der an Typ-1-Diabetes erkrankenden Personen eine Aussagekraft.

In der Pre-POINT-Studie werden bei Kindern mit sehr hohem Diabetesrisiko im Alter von 2–7 Jahren verschiedene Dosierungen von oralem Insulin geprüft, um eine schützende Immunantwort hervorzurufen. Die Behandlung mit oralem Insulin erfolgt bereits vor dem Auftreten der ersten Zeichen von Inselautoimmunität (also bei Autoantikörper-negativen Kindern). Die Teilnehmer der Pre-POINT-Studie werden anhand ihrer familiären Vorbelastung und ihrem HLA-Genotyp rekrutiert und weisen ein Risiko von mindestens 50 % auf, noch in der Kindheit eine progressive Inselautoimmunität zu entwickeln und in der Folge an Typ-1-Diabetes zu erkranken. Kinder aus Deutschland, Österreich, Großbritannien und den USA können an der Studie teilnehmen. Ziel von Pre-POINT ist, eine sichere und für das Immunsystem bioverfügbare Insulindosis zu identifizieren, die danach in einer Phase-II/III-Studie (Diabetes POINT-Studie) auf ihre Effizienz hinsichtlich der Prävention von Typ-1-Diabetes geprüft werden soll (<http://www.diabetes-point.org>).

2.8.3 Primäre Präventionsstudien

Bei primären Präventionsstudien wird versucht, die Manifestation eines Diabetes bei gesunden Versuchspersonen ohne Anzeichen für Diabetes zu verhindern.

Die bislang größte solche Studie ist der »Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk«, die sog. TRIGR-Studie (► Abschn. 2.6.3). Dabei handelt es sich um eine prospektive, placebokontrollierte Doppelblindstudie, bei der untersucht wird, ob eine frühe Kuhmilchproteinexposition bei Säuglingen mit einem hohen genetischen Risiko für einen Typ-1-Diabetes zur Entstehung der Erkrankung beiträgt bzw. ob durch Vermeidung einer Kuhmilchproteinexposition bei diesen Kindern das Auftreten eines Diabetes verhindert werden kann. Sobald die Mutter das Kind nicht mehr ausschließlich stillen konnte, wurde dem Kind entweder normale Säuglingsnahrung (Kontrollgruppe) oder kuhmilchproteinfreie Hydrolysatmilch (Interventionsgruppe) zugefüttert. Die Intervention erstreckte sich mindestens

über die ersten 6 Lebensmonate. Wenn die Mutter während der ersten 6 Monate ausschließlich stillte, wurde sie aufgefordert, während der nächsten 2 Monate eine kuhmilchproteinfreie Hydrolysatmilch zu füttern. Diese Interventionsperiode wurde gewählt, weil der Darm während dieser Lebensphase für schädliche Proteine durchlässig ist. Die Publikation der Antikörperbefunde zeigte 2014 keine Reduktion der humoralen Autoimmunität durch Hydrolysatnahrung. Endgültiges Ergebnis ist aber die Diabetesinzidenz bis zum Alter von 10 Jahren. Dieses Ergebnis wird erst 2017 erwartet.

- **Die aktuelle Datenlage zu den verschiedenen Präventionsansätzen lässt keine konkrete Empfehlung zur Prävention für Familien zu. Angehörige und neudiagnostizierte Typ-1-Diabetespatienten sollten trotzdem immer über laufende Studien informiert werden, damit sie für sich entscheiden können, ob sie an den meist placebokontrollierten Studien teilnehmen wollen.**

Literatur und Webseiten

- Achenbach P, Winkler C, Haupt F, Beyerlein A, Ziegler AG (2014) Prädisposition, frühe Stadien und Phänotypen des Typ 1 Diabetes. Dtsch Med Wochenschr 139 (21): 1100–1104
- Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, Theil A, Eugster A, Puff R, Peplow C, Buettner F, Lange K, Hasford J, Achenbach P; Pre-POINT Study Group (2015). Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. JAMA 21; 313(15): 1541–1549
- Offizielle Stellungnahme Diabetes & Impfungen: (http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Nebenwirkungen/FAQ02.html?nn=2391120)
- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nierras CR, Todd JA, Rich SS, Nerup J (2010) Genetics of type 1 diabetes: what's next? Diabetes 59: 1561–1571
- Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 414: 799–806
- Skyler JS (2013) Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. Diabet Med 30: 161–169
- Übersicht zu Typ 1-Diabetes Gen-Loci: <http://www.t1dbase.org/page/Regions/display/species/human/disease/T1D/type/assoc>)
- Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. (2012) Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. Diabetologia 55(7): 1937–1943



<http://www.springer.com/978-3-662-48066-3>

Kompendium pädiatrische Diabetologie

Danne, Th.; Kordonouri, O.; Lange, K.

2016, XIII, 514 S., Softcover

ISBN: 978-3-662-48066-3