

**Diplomarbeit**

**Initiale Remission bei Kindern und Jugendlichen mit  
Typ I Diabetes**

eingereicht von

**Lars Simonis**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Helmuth Martin Borkenstein**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 25.06.2015*

*Lars Simonis eh*

## Vorwort

Bei der initialen Remission handelt es sich um einen Rückgang der nötigen Bedarfsmedikation kurz nach der Erstmanifestation von Typ 1 Diabetes. Dieser Rückgang wird oft beobachtet und steht im Fokus wissenschaftlicher Forschung. Die Faktoren welche in eine Initiale Remission führen, sind weitgehend unbekannt. Es gibt mehrere Modelle, wonach Restaktivität des Pankreas oder der BMI oder die Reihenfolge der Antikörperentstehung eine Rolle spielen könnten. Diese wurden allerdings bisher nur an der Maus getestet und sind auf Grund des geringen Übereinstimmens des Insulinhaushaltes kaum auf den Menschen übertragbar.

Wir versuchen in einer retrospektiven Studie Faktoren zu finden, die in unserer Patientenpopulation Aussage darüber treffen können ob der oder die Patient/in in eine Remission kommen könnten, bzw. ob diese länger oder kürzer dauern könnte, beziehungsweise ob Faktoren, welche bei der Erstdiagnose erhoben wurden, mit einer Remission zusammen hängen. Im weiteren Sinne könnte man dann bei Folgestudien erforschen, ob diese Faktoren beeinflussbar sind und dies wiederum die Remission beeinflusst.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich zuerst Herrn Univ. –Prof. Dr. Helmuth Martin Borkenstein für seine geduldige und fachkundige Betreuung meiner Diplomarbeit danken. Dank für dieses spannende und interessante Diplomarbeitsthema und all die Erfahrungen, die ich während der Studie und dem Verfassen dieser Arbeit sammeln durfte.

Des Weiteren möchte ich dem gesamten Team der kinderendokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz danken. Mein besonderer Dank gilt Jakob Robin, welcher mich als Studienassistent in das System des DPV eingearbeitet hat.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Angelika und Herrmann-Josef Simonis, danken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets mit Rat und Tat unterstützt haben. Auch möchte ich meinen Geschwistern Holger, Ruth und Maike danken, welche mir als Vorbilder vorangegangen sind, sowie meinen Großeltern.

Ebenso möchte ich meinen Freunden für ihr Vertrauen und ihren Zuspruch danken. Besonders möchte ich mich bei Gudrun Graschi bedanken, welche mir sehr bei dem statistischen Teil dieser Arbeit unter die Arme gegriffen hat. Mein besonderer Dank gilt auch Meikl Gius, Gernot Hausberger und Julia Schäfer, welche mich aufgebaut haben und mich zum Weitermachen motiviert haben.

## Zusammenfassung

Die initiale Remission von Diabetes mellitus Typ 1 ist ein kaum verstandenes und noch wenig erforschtes Phänomen, welches zurzeit stark diskutiert wird. Es widerspricht der gängigen Krankheitstheorie eines linearen Verlusts von Betazellen im Pankreas. Mit den in dieser retrospektiven Studie gewonnenen Daten soll ein weiter Einblick in dieses Phänomen gewonnen werden.

Es wurden 172 Kinder und Jugendliche untersucht, welche im Zeitraum zwischen 2008 und 2013 an der Univ. Klinik LKH Graz wegen einer Erstmanifestation von Diabetes mellitus Typ 1 behandelt wurden. Hierbei wurde ein Zusammenhang untersucht zwischen Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c, C-Peptid, pH-Wert im Blut, Insulindosis, der Antikörper gegen IA2, GAD, IAA, ICA und dem Auftreten beziehungsweise der Dauer einer initialen Remission.

In meiner Studie korreliert ein positiver IA2-Antikörpernachweis signifikant mit einer kürzeren Dauer der initialen Remission. Die Insulindosis korreliert sowohl mit dem Auftreten, als auch mit der Dauer der initialen Remission, wobei niedrige Insulindosen bei Erstmanifestation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine initiale Remission und einer längeren Dauer einher gehen.

Des Weiteren werden aktuelle Studienergebnisse anderer Gruppen mit den Ergebnissen der Studie verglichen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse diskutiert.

## Abstract

The initial remission found in diabetes mellitus type 1 is a widely unknown and hardly understood phenomenon. The initial remission is not explainable with the momentary model of development of diabetes mellitus type 1, which describes a linear loss of beta-cells. This retrospective study tries to improve the knowledge about initial remission.

172 data sets were obtained from children who are diagnosed between 2008 and 2013 for the first time with diabetes mellitus type 1 in the university hospital Graz. We studied the correlation between age, gender, BMI, HbA1c, C-peptide, pH, insulin-dose, antibodies against IA2, GAD, IAA, ICA and the prevalence and duration of initial remission.

We found a significant correlation between IA2 antibodies and a shorter time of initial remission. A lower insulin-dose at diagnosis correlates significantly with an increased prevalence and a longer duration of initial remission.

The results are compared and discussed with the results of other groups and whether you can compare them.

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
1.1 Diabetes mellitus Typ 1 (primär Insulinabhängiger Diabetes mellitus).....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Auslösende Faktoren .....	3
1.1.3 Diagnostik.....	4
1.2 Diabetes mellitus Typ 2 (nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus) und die Unterschiede zu Typ 1 .....	6
1.3 Initiale Remission (des Diabetes mellitus Typ 1).....	7
1.3.1 Theorien zur Entstehung von Remissionen.....	7
1.3.2 Totale Remission .....	8
1.3.3 Partielle Remission .....	9
1.4 Neue Therapieformen .....	11
2 Material und Methoden .....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Datenerhebung.....	12
2.2.1 Grenzwerte und Normbereiche.....	13
2.3 Statistische Auswertung.....	13
3 Ergebnisse –Resultate.....	14
3.1 Beschreibung des Datensatzes .....	14
3.2 Korrelationsanalyse .....	15
3.3 Logistische Regression .....	18
3.4 Regressionsanalyse .....	20
4 Diskussion .....	22
4.1 Vergleichbarkeit von Studien .....	22
4.1.1 Anzahl an Remissionen .....	23
4.2 Alter .....	24
4.2.1 Alter und Remission .....	24
4.3 Geschlecht.....	25
4.3.1 Geschlecht und Remission .....	25

4.4	BMI.....	26
4.4.1	BMI und Remission.....	26
4.5	HbA1c.....	27
4.5.1	HbA1c und Remission.....	28
4.6	C-Peptid.....	28
4.6.1	C-Peptid und Remission.....	29
4.7	pH und diabetische Ketoazidose.....	29
4.7.1	pH, ketoazidotisches Koma und Remission.....	30
4.8	Antikörper.....	30
4.8.1	IA2-Antikörper.....	31
4.8.2	GAD-Antikörper.....	32
4.8.3	IAA-Antikörper.....	33
4.8.4	ICA-Antikörper.....	34
4.8.5	Zink-Transporter ZnT8-Antikörper.....	34
4.8.6	Zwei oder mehr Antikörper bei Erstmanifestation.....	35
4.9	Insulindosis.....	35
4.9.1	Insulindosis und Remission.....	35
4.10	Conclusio.....	36
5	Literaturverzeichnis.....	37

## Glossar und Abkürzungen

BE	= Base Excess
BMI	= Body Mass Index
DKA	= Diabetische Ketoazidose
DPV	= Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation
GAD	= Glutamat-Decarboxylase-Antikörper
IAA	= Insulin-Antikörper
IA2	= Tyrosinphosphatase IA-2 Antikörper
ICA	= Inselzell-Antikörper
IDAA1C	= Insulindosis korrigierter HbA1c
IDDM	= Insulin dependent (abhängiger) Diabetes mellitus
NBZ	= nüchtern Blutzucker
NOD Maus	= non obese diabetic mouse (nicht übergewichtige diabetische Maus)
OGTT	= oraler Glukose-Toleranz-Test

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grenzwerte und Normbereiche des Labors der Univ. Klinik Graz für Kinder und Jugendliche .....	13
Tabelle 2 Ergebnisse der Kreuztabellen zwischen Alter, Geschlecht und dem Auftreten einer Remission .....	14
Tabelle 3: Korrelationsanalyse, Zusammenfassung .....	15
Tabelle 4: Korrelation, Insulindosis und das Auftreten einer Remission.....	16
Tabelle 5: Korrelation, Insulindosis und die Dauer einer Remission.....	16
Tabelle 6: Korrelation, IA2 und die Dauer einer Remission.....	17
Tabelle 7: Logistische Regression, Übersicht der Fallzahl .....	18
Tabelle 8: Logistische Regression, Signifikanz .....	18
Tabelle 9: Logistische Regression, Aussagekraft des Modells .....	19
Tabelle 10: Logistische Regression, Variablen in der Gleichung .....	19
Tabelle 11: Regressionsanalyse, Übersicht der einbezogenen Daten.....	20
Tabelle 12: Regressionsanalyse, Signifikanz .....	20
Tabelle 13: Regressionsanalyse, Aussagekraft.....	20
Tabelle 14: Regressionsanalyse, Koeffizienten.....	21

# 1 Einleitung

## 1.1 *Diabetes mellitus Typ 1 (primär Insulinabhängiger Diabetes mellitus)*

Der primär insulinabhängige Diabetes mellitus (IDDM)(Diabetes mellitus Typ 1) ist eine Erkrankung des Pankreas. Hierbei kommt es durch die Zerstörung von Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse zu einer Herabsetzung beziehungsweise dem Ausfall einer ausreichenden Insulinproduktion und somit zu einem absoluten Insulinmangel. Klinisch manifest wird die Erkrankung, wenn ca. 80-90% der Beta-Zellen im Pankreas zerstört wurden oder ihre Funktion eingestellt haben (1).

Da diese Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle bei Kindern und Jugendlichen auftritt, wurde sie früher als juveniler Diabetes bezeichnet.

Desweiteren wird Diabetes mellitus Typ 1 in zwei Subtypen untergliedert. Während bei Typ 1 A Antikörper nachgewiesen werden können, welche für die Betazellzerstörung im Pankreas verantwortlich sind, so findet man bei Diabetes mellitus Typ 1 B keine solchen Antikörper (1).

Moderne Forschungsmethoden machen es möglich, immer genauere Antikörpertests zu vollziehen und es werden immer neue Antikörper beziehungsweise neue Antigene gefunden. Ein Beispiel dafür ist der ZnT8 – Antikörper, mit dessen Hilfe kann, laut der Studie von Wenzlau et al., inzwischen bei bis zu 98% (mit IAA, IA2, ICA und GAD konnten 81,6%) der Typ 1 Diabetiker ein Antikörpernachweis erbracht werden (2).

Diabetes mellitus Typ 1 macht circa 10% aller Diabetiker aus (1)

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Auftreten (Inzidenz) von Diabetes mellitus Typ 1 schwankt weltweit sehr stark, zwischen 37-65 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren in Finnland und Sardinien und 0,1-0,5 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen in Venezuela und Teilen Chinas. Dies lässt einen starken geographischen Einfluss vermuten, der aber noch nicht wissenschaftlich erklärt werden konnte. (3,4) Eine Erklärungsmöglichkeit für einen Teil dieses Phänomen könnte sein, dass in ärmeren Regionen wie Venezuela oder Teilen

Chinas nicht alle Kinder, welche an Typ 1 Diabetes mellitus erkranken, nicht erkannt werden und sterben.

Diabetes mellitus Typ 1 hat nicht nur eine geographische Verteilung der Häufigkeit der Erkrankungen (Inzidenz), sondern auch eine altersbezogene Verteilung. Es sind 2 Altersgipfel bei der Erstmanifestation zu beobachten, der erste Erkrankungsgipfel liegt im Alter zwischen 4 und 6 Jahren und der zweite in der frühen Pubertät im Alter von 10 bis 14 Jahren (5). Der zweite Altersgipfel in der frühen Pubertät lässt auch vermuten, dass die Umstellung von Geschlechtshormonen und Wachstumshormonen eine Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 haben könnten.

Auch die Auswirkung des Geschlechts auf die Inzidenz von Typ 1 Diabetes mellitus wurde untersucht, Gale und Gillespie (6) beschreiben, dass kein Geschlechtsunterschied zu finden ist, solange man alle Altersgruppen zusammen untersucht, nur in der Altersgruppe über 15 erscheint ein signifikanter Unterschied. In dieser Altersgruppe herrscht ein Geschlechterverhältnis von 3:2 von Männern zu Frauen. Dies ist erstaunlich, da bei den meisten Autoimmunerkrankungen eher Frauen betroffen sind.

#### **1.1.1.1 Inzidenz**

Auf Grund der starken geographischen Schwankungen 0,1-65 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner ist es schwierig eine durchschnittliche Inzidenzrate anzugeben. In Amerika werden Inzidenzraten von 24,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben (5).

Wie bei vielen Autoimmunerkrankungen, so steigt auch bei Diabetes mellitus Typ 1 die Inzidenzrate von Jahr zu Jahr an, bei Diabetes mellitus Typ 1 beträgt dieser Anstieg 2-5% pro Jahr in Europa, mittleren Osten und Australien (3,7). Woran dies liegt ist derzeit weitgehend unbekannt.

### **1.1.1.2 Prävalenz**

Wie auch die Inzidenzzahlen, so sind auch die Prävalenzzahlen steigend. So sind zum Beispiel für das Jahr 2001 Prävalenzzahlen von 1,48 pro 1000 Einwohner angegeben und für das Jahr 2009 1,93 pro 1000 Einwohner (8). Dieser deutliche Anstieg hat vermutlich mit einem längeren Überleben durch verbesserte Behandlungsmethoden, sowie auch mit der erhöhten Inzidenzrate zu tun.

### **1.1.2 Auslösende Faktoren**

Wie bei vielen Erkrankungen gibt es auch bei Diabetes Typ 1 vermutlich nicht nur einen, sondern viele auslösende Faktoren. In der Literatur werden mehrere Faktoren beschrieben, die mit Typ 1 Diabetes zusammen hängen und in einer gewissen zeitlichen Reihenfolge auffindbar sind. Neben genetischen Faktoren sind, derzeit noch nicht sicher identifizierte, exogene Faktoren für die Auslösung des Autoimmunprozesses verantwortlich (9).

#### **1.1.2.1 Genetik**

Ein genetischer Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken ist schon lange bekannt. So haben Personen, welche keinen Diabetes mellitus Typ 1 in ihrer Familie haben, eine Wahrscheinlichkeit von 0,4% in ihrem Leben an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken. Ist ein Verwandter ersten Grades an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt, so steigt die Wahrscheinlich einer Person ebenfalls an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken auf 4,4% an (10). Bei eineiigen Zwillingen, bei denen ein Zwilling erkrankt ist, ist die Wahrscheinlichkeit des zweiten Zwilling bis zum 60. Lebensjahr an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken bei 65% (11). Diese Zahlen belegen einen starken Einfluss der Genetik auf die Entstehung von Typ 1 Diabetes.

### **1.1.2.2 Antikörper**

Es gibt 4 Antikörper welche derzeit zur Früherkennung und Diagnose von Diabetes mellitus Typ 1 herangezogen werden. Diese sind der Antikörper gegen zytoplasmatische Inselzellbestandteile wie Ganglioside (ICA-Antikörper), der Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA2 (IA2-Antikörper), der Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD-Antikörper) und der Antikörper gegen (pro)Insulin (IAA-Antikörper). Als neuer Antikörper wurde ZnT8. Ob dieser zur Früherkennung und Diagnose herangezogen werden kann wird derzeit noch diskutiert (2).

Es wird beschrieben, dass wenn GAD-Antikörper und IA2-Antikörper bei einem gesunden Menschen nachweisbar sind, das Risiko innerhalb der nächsten 5 Jahre an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken bei ca. 20% liegt (1).

### **1.1.2.3 Metabolische Marker**

Metabolische Marker sind zwar im eigentlichen Sinne keine auslösenden Faktoren, sondern eher Folge einer beginnenden Krankheit, trotzdem sind diese schon Wochen und Monate vor den ersten Symptomen, auch Erstmanifestation genannt, nachweisbar. Diese Marker sind der Blutzuckerwert, nüchtern gemessener Insulin und C-Peptid Wert, der HbA1c als Langzeit Blutzucker Wert und Tests zur Stimulationsfähigkeit des Pankreas, wie stimuliertes C-Peptid und oraler Glukose Toleranztest (OGTT).

### **1.1.3 Diagnostik**

Die Diagnose von Diabetes mellitus Typ 1 beginnt, wie jede Erkrankung zuerst mit einer ausführlichen Anamnese. Hier ist besonders auf die Familienanamnese zu achten, da Diabetes mellitus Typ 1 eine starke familiäre Häufung auf weist (siehe 1.2.2.1 Genetik), gefolgt von laborchemischen Nachweismethoden für Stoffwechselfparameter, Autoimmunprozessen und Hormonhaushalt.

### **1.1.3.1 Blutzucker Wert / Haushalt**

Der Blutzuckerwert ist der wichtigste Parameter für die Diagnose von Diabetes mellitus. Dies zeigt auch die Diagnose von Diabetes mellitus, hierbei gilt: Klinische Symptome und eine Blutzucker von über 200 mg/dl als entscheidend. Des Weiteren gibt es noch weitere Diagnosekriterien welche bei Bedarf herangezogen werden können.

Da der Blutzuckerwert stark mahlzeitabhängig ist, wird der nüchtern Blutzucker (NBZ) nach einer Nüchternphase von mindestens 8 Stunden gemessen. Der Grenzwert, zur Diagnose von Diabetes mellitus, liegt bei  $\geq 126$  mg/dl beziehungsweise  $\geq 7,0$  mmol/l im Plasma.

Im Gegensatz zum Blutzuckerwert, gibt der HbA1c Wert keine Aussage über den momentanen Blutzuckerspiegel, dafür aber einen Durchschnittswert über die letzten 6-8 Wochen. Hier liegt der Grenzwert für eine Diagnose  $> 6,1\%$  ( $>43,0$  mmol/mol)

Ein weiterer Test, welcher einen Einblick in die Blutzuckerregelung gibt, ist der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT), wobei der Blutzuckerwert 2 Stunden nach Einnahme einer definierten Zuckermenge gemessen wird. Dieser Wert gibt die Qualität der pankreatischen Zuckersenkung an. Bei diesem Test gelten Werte nach 2 Stunden von  $\geq 200$  mg/dl beziehungsweise  $\geq 11.1$  mmol/l als diagnostisch positiv für Diabetes mellitus.

Bestimmung der Glukose im Urin ist ein weiterer Test welcher zur Diagnose von Diabetes mellitus herangezogen wird. Da normalerweise erst bei einem Plasmaglukosewert von über 180 mg/dl Glukose aus dem Blut in den Urin übertritt, ist Zucker im Harn ebenfalls ein Hinweis für das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

In Ausnahmefällen kann auch eine 24 Stunden Blutzuckermessung durchgeführt werden um die Blutzuckerwerte über den Tag verteilt zu bestimmen (1,12).

### **1.1.3.2 Diabetische Ketoazidose, pH Wert und Ketonkörper**

Die diabetische Ketoazidose ist eine Stoffwechsellage, die durch absoluten Mangel an Insulin ausgelöst wird. Bei fehlendem Insulin wird der im Blut vorhandene Zucker nicht in die Zellen transportiert, weiter kommt es zur Glycogenolyse, Gluconeogenese und Lipolyse und dadurch zum Anstieg des Blutzuckers und Abfall des pH. Durch den Anstieg der Ketonkörper (Spaltprodukte aus der Lipolyse, die wie Zucker in den Citratzyklus eingeschleust werden können) manifestiert sich dies als metabolische Azidose. Klinisch

erscheint dieses Krankheitsbild durch Atembeschwerden, Polyurie, Durst, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen. Unbehandelt (das heißt ohne Insulininjektion) führt diese Ketonkörper assoziierte Azidose/Azidämie zur Bewusstlosigkeit, sowie Kussmaul-Atmung mit dem typischen Acetongeruch und Exikkose und führt in weiterer Folge zum Tod des Patienten/der Patientin (1).

Die diabetische Ketoazidose wird definiert als: Blutzucker über 200 mg/dl, pH kleiner 7,30, HCO<sub>3</sub> unter 15 mmol/l, einer Ketonämie, sowie Glucosurie und Ketonurie (13).

### **1.1.3.3 Antikörper**

Bei Erstmanifestation von Diabetes Typ 1 sind in den meisten Fällen Antikörper gegen die Betazellen des Pankreas nach zu weisen. Hierbei ist zu sagen, dass bei Erstmanifestation von Typ 1 Diabetes in 80-85% der Fälle der ICA-Antikörper nachweisbar ist, die GAD-Antikörper und IA2-Antikörper sind in > 90% nachweisbar und altersabhängig IAA-Antikörper in 20-90% der PatientInnen (1).

## **1.2 *Diabetes mellitus Typ 2 (nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus) und die Unterschiede zu Typ 1***

Beim Diabetes Type 2 ist nicht der (absolute) Insulinmangel das vorherrschende Problem, sondern die steigende Insulinresistenz. Hierbei steigt der benötigte Insulinspiegel, um den Blutzucker zu senken, immer weiter an, bis die Betazellen des Pankreas nicht mehr mit der Produktion von Insulin nach kommen können.

Typ 2 Diabetiker/innen haben meist keine Antikörper gegen Betazellen des Pankreas, sind eher übergewichtig und erkranken meist erst im Erwachsenen alter, während Typ 1 Diabetiker/innen eher schlank sind, Antikörper aufweisen und eher in der Kindheit und Jugend erkranken.

Auch bei der Therapie gibt es große Unterschiede. Während man bei Diabetes mellitus Typ 1 hauptsächlich mit Insulin behandelt um den totalen Insulinmangel aus zu gleichen, so spielen besonders am Anfang eines Diabetes mellitus Typ 2 Life-Style-Änderungen wie Gewichtsabnahme, sportliche Aktivität, Änderung der Kost und orale Antidiabetika eine wichtige Rolle.

### **1.3 Initiale Remission (des Diabetes mellitus Typ 1)**

Das Phänomen der initialen Remission, auch „Honeymoon Phase“ genannt, gelangte in den letzten Jahren immer weiter in das wissenschaftliche Interesse. Hierbei wurde beobachtet, dass Patienten/innen nach Erstmanifestation, meist nur für eine gewisse Zeit, weniger bis kein Insulin benötigten. Dieses Phänomen widerspricht dem gängigen Krankheitsmodell, wonach es im Verlauf der Erkrankung zu einem linearen Verlust der Betazellen im Pankreas kommt und somit zu immer weiter steigendem Insulinbedarf. In dem Review Artikel von Akirav et al.  $\beta$ -Cell Mass and Type 1 Diabetes, Going, going, gone? (14) wurden aktuelle Forschungsergebnisse zusammengestellt, die dieser Theorie des linearen Verlustes der Betazellen entgegen stehen und Theorien zu möglichen pathophysiologischen Veränderungen im Pankreas rund um die Erstmanifestation beschrieben.

#### **1.3.1 Theorien zur Entstehung von Remissionen**

Die meisten Theorien zu Diabetes Typ 1, dessen Behandlung und beeinflussende Faktoren wurden an Tiermodellen, besonders an der „non obese diabetic (NOD) mouse“, aufgestellt und überprüft. Diese Tiermodelle sind allerdings nicht auf den Menschen übertragbar, da die Antikörperzusammensetzung und die Immunantwort der NOD Maus eine andere ist, als sie beim Menschen beobachtet wurde. So exprimiert die NOD Maus bei Erstmanifestation kaum GAD- oder IA2-Antikörper, während diese Antikörper beim Menschen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 1 spielen.

Akirav et al. (14) beschrieben in ihrem Review Artikel zwei Theorien zur Verbesserung der C-Peptid Werte Wochen bzw. Monate nach Erstmanifestation.

Zum einen wird spekuliert, ob eine größere Menge an Betazellen nicht zerstört, sondern nur erschöpft beziehungsweise degranuliert sind und diese nach Beginn der Therapie sich erholen und die Arbeit wieder aufnehmen. Dadurch wären höhere C-Peptid Werte und somit eine Remission erklärbar. Im Zusammenhang mit Remission wurde der Verdacht geäußert, dass durch die höhere Betazellmasse und damit verbunden vermutlich mehr regenerierbaren Betazellen, ältere Kinder und Jugendliche eher in Remission gehen. Wohingegen jüngere Kinder und Jugendliche durch das noch nicht voll herangereifte

Pankreas und somit einer geringeren Betazellmasse, von vornherein eine schlechtere Prognose hätten.

Eine zweite Theorie geht von der Neubildung beziehungsweise Vermehrung der Betazellen aus. Dies könnte zum einen durch insulinpositive Vorläuferzellen geschehen, oder durch Replikation der Betazellen selber. Für beide Möglichkeiten fanden Akirav et al. (14) Studienergebnisse. Jedoch zeigten untersuchte Studien, dass sich eher die Vorläuferzellen teilen und ausreifen, während die Betazellen sich nicht vermehren und andere Studien fanden das genaue Gegenteil, dass sich die Betazellen vermehren und kaum Vorläuferzellen ausreifen. Der Unterschied könnte an den verschiedenen Tierarten liegen, die in diesen Studien für die Testungen herangezogen wurden. Auf jeden Fall könnte die Regeneration der Betazellmasse eine Erklärung für die Remission liefern. In wieweit diese Neubildung an Zellen bei gleichzeitig andauernder Immunreaktion zur Präsentation neuer Antigene und somit zu neuen Antikörpern führt, wird noch diskutiert.

Beide Theorien konnten an der NOD Maus nachgewiesen werden, können aber anhand fehlender Daten beim Menschen und den abweichenden Antikörperprofilen nicht auf den Menschen übertragen werden(14).

Die von mir durchgeführte Studie soll mit Daten am Menschen erfassen und versuchen die Abläufe um die Erstmanifestation und Remission von Diabetes mellitus Typ 1 besser zu verstehen.

### **1.3.2 Totale Remission**

Unter totaler Remission versteht man, dass die Patienten kurz nach Therapiebeginn in eine Phase kommen, in der sie keinerlei Medikamente benötigen um symptomfrei zu sein und den HbA1c Wert im Normbereich zu halten. Dieses Phänomen wird in bis zu 4% der Patient/innen nach Erstmanifestation von Typ 1 Diabetes beobachtet.

### **1.3.3 Partielle Remission**

Unter initialer Remission, auch partielle Remission genannt, versteht man eine klinische Verbesserung und einen geringeren Insulinbedarf kurz nach Therapiebeginn/Erstmanifestation. Der Zeitraum, in welchem eine Remission auftreten kann, liegt zwischen 1 Monat nach Erstmanifestation und einem Jahr nach Erstmanifestation. Die Initiale Remission kann dabei mehrere Jahre lang anhalten, wobei eine lebenslange Remission/Heilung des Diabetes Mellitus Typ 1 auf Grund der aktuellen Datenlage unwahrscheinlich ist und dem aktuellen Krankheitsmodell von Typ 1 Diabetes Mellitus widerspricht. Wie die initiale Remission definiert werden könnte, wird in den folgenden Kapiteln beschrieben.

#### **1.3.3.1 Insulindosis**

Die partielle Remission kann allein anhand der verabreichten/benötigten Insulindosis pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag definiert werden. In der Univ. Klinik Graz wurde der Grenzwert bei  $<0,5$  IU / kg KG / Tag, bei „zufriedenstellender“ Stoffwechselkontrolle, festgelegt.

Der Vorteil dieser Definition/Grenzwert ist die Einfachheit der Anwendung und der Einteilung.

#### **1.3.3.2 Insulindosis plus HbA1c**

Hier wird die Insulindosis mit dem HbA1c Wert verknüpft, um die Qualität der Insulineinstellung in die Definition mit einzubeziehen. Das Paediatric Department of the San Raffaele Hospital (Italien) hat hier den Grenzwert bei einem HbA1c Wert  $<6\%$  und einer Insulindosis  $<0,3$  IU / kg /Tag gesetzt (15), andere haben den Grenzwert HbA1c  $\leq 7\%$  und Insulindosis  $<0,5$  U/kg/d (16) benutzt.

Hierbei kann aber kein einheitlicher Wert der Remission ermittelt werden, welcher wiederum für Forschung und Patienten/innen wichtig wären, sondern 2 Werte, die zwar zusammen hängen (17,18) aber nicht immer korrelieren.

### 1.3.3.3 Insulindosis korrigierter HbA1c (IDAA1C)

Bei dieser Definition wird die Formel  $\text{HbA1c (\%)} + [4 \times \text{Insulindosis (IU/kg/Tag)}]$  angewendet, wobei eine partielle Remission definiert ist bei einem IDAA1C  $\leq 9$  (17–19). In dieser Formel werden die Faktoren Insulindosis und HbA1c miteinander verknüpft. Diese Definition wurde von Mortensen et al (19) eingeführt. In ihrer Studie haben sie den Faktor 4 eingeführt. Laut ihren Berechnungen würde der Faktor 4,4 am besten mit der Definition für Remission über stimuliertes C-Peptid  $>300$  pmol/l übereinstimmen. Um die Berechnung möglichst einfach zu halten, wurde dann auf den Faktor 4 gekürzt.

### 1.3.3.4 Stimuliertes C-Peptid

Kinder und Jugendlichen bekamen eine definierte Lösung zu trinken, welche die Insulinausschüttung und damit verbunden die C-Peptid Ausschüttung im Pankreas stimulieren soll. Bei dieser Definition lag eine partielle Remission vor, wenn der stimulierte C-Peptid Wert  $>300$  pmol/l betrug.

Den Grund, warum gerade das endogen ausgeschüttete C-Peptid als Wert für die Remission genommen werden könnte, will ich im Folgenden kurz erläutern. Der Vorteil des C-Peptids wäre, dass er besser als der Blutinsulinwert, welcher durch das verabreichte Insulin verfälscht wird, die Restaktivität der Betazellen des Pankreas darstellt, welche laut einigen Theorien für die Remission verantwortlich sein könnten. Das C-Peptid hat einen geringeren First Pass Effekt in der Leber und gleichzeitig eine wesentlich längere Halbwertszeit, was die Frage der Nüchternheit zum Blutabnahmezeitpunkt relativiert. Des weiteren soll das C-Peptid keine eigene (hormonelle) Aktivität besitzt, wobei dies in neueren Studien immer mehr angezweifelt wird (20–22). Der Nachteil des C-Peptides ist, dass besonders vor, während und nach der Pubertät, dieses altersabhängig ist und somit in der Kinder- und Jugendheilkunde Normbereiche und Grenzwerte altersabhängig angegeben werden müssten.(18,22)

In einer Studie von Max Anderson wurde versucht, diese Definition mit der des IDAA1C zu vergleichen. Dabei stellte sich heraus, dass diese Definitionen nicht übereinstimmen. Das heißt, dass Patient/innen welche laut stimuliertem C-Peptid in Remission waren dies nicht immer auch laut IDAA1C und umgekehrt.(18)

## **1.4 Neue Therapieformen**

Derzeit gibt es mehrere neue Therapieformen, die entwickelt und erprobt werden. So werden für die Prävention und Behandlung bei Erstmanifestation Nutzen von immunmodulatorischen Stoffen wie Rituximab und Teplizumab erforscht, sowie an einer Impfung gegen GAD-Antikörper gearbeitet (23).

Desweiteren wird an „Closed loop“ Insulinpumpen geforscht, welche an Hand der kontinuierlich gemessenen Blutzuckerkonzentration punktgenau Insulin freisetzen können. Diese Pumpen werden auch „künstlicher Pankreas“ genannt.

Darüber hinaus wird an Begleittherapien zu Insulin geforscht. So könnten Begleitstoffe wie Metformin, Amylinanaloga oder Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) Rezeptoragonisten die Therapie mit reinem Insulin noch verbessern(23).

Auch an der schon erprobten Pankreastransplantation wird noch weiter geforscht, wobei es inzwischen auch die Möglichkeit einer gepoolten Inselzelltransplantation (kurze Funktionsdauer bei besonders hohem operativem Risiko gibt (1,23). Beide Möglichkeiten ersetzen nur den endokrinen Teil des Pankreas. Das Problem hierbei sind die weiterhin bestehenden Antikörper, welche das SpenderInnenorgan wiederum zerstören können und die schnelle Zersetzung des Pankreasgewebes nach dem Tod, so das nur sehr kurze Transplantationszeiten möglich sind. Das Problem der andauernden Autoimmunreaktion könnte aber durch verbesserte immunmodulatorische Therapien und die nach der Transplantation nötige dauerhafte Immunsuppression gelöst werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter unter achtzehn Jahren, welche am Universitätsklinikum Graz auf Grund einer klinischen Erstmanifestation von Typ I Diabetes behandelt wurden und deren Daten in die Datenbank DPV (Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation) der Universität Ulm (<http://buster.zibmt.uni-ulm.de/dpv/index.php/de/>) eingespielt wurden. Ausgewertet wurden die Jahre 2008 bis 2013. Ausgeschlossen wurden alle Patienten deren Behandlungsdauer am Universitätsklinikum Graz unter einem Jahr lag.

### **2.2 Datenerhebung**

Von dem oben genannten Patientengut wurde das Alter bei Erstmanifestation, Größe, Gewicht und daraus berechnet der BMI erhoben. Des Weiteren das Datum der ersten Insulininjektion, welche gleichzeitig als Datum der Erstmanifestation angenommen wurde. Ferner wurden folgende laborchemische Daten bei Erstmanifestation erhoben: HbA1c bei Diagnose (mmol/mol), Blutzucker (mg/dl), das Vorhandensein von Aceton im Harn, nüchtern Insulin (mU/l), C-Peptid (ng/ml), das Vorhandensein folgender Antikörper: ICA (Inselzell-Antikörper), GAD (Glutamat-Decarboxylase-Antikörper), IA2 (Tyrosinphosphatase IA-2 Antikörper), IAA (Insulin-Antikörper); Astrup pH, Astrup BE (mmol/l)(Base Excess) und Insulindosis (E/kg Körpergewicht pro Tag).

Für die Kontrollen wurden Untersuchungstermine, welche ungefähr in einem halbjährlichen Abstand stattfanden, ausgewählt. Bei diesen Terminen wurde das Alter, HbA1c und die Insulindosis (E/kg/d) erhoben und ob eine Remission zu diesem Termin vorlag (Insulindosis < 0,5 IU/kg Körpergewicht/Tag). Kontrollen, welche länger als 48 Monate nach Erstmanifestation lagen, wurde nicht mehr berücksichtigt. Aus den gewonnenen Daten wurde dann erhoben ob eine Remission vorlag und wie lange diese angehalten hat.

## 2.2.1 Grenzwerte und Normbereiche

Folgende Grenzwerte bzw. Normbereiche gelten für das Labor der Univ. Klinik Graz für Kinder und Jugendliche:

**Tabelle 1 Grenzwerte und Normbereiche des Labors der Univ. Klinik Graz für Kinder und Jugendliche**

	Normal
- HbA1c	4 – 6 % 20.0 – 42.0 mmol/mol
- Blutzucker	50 – 110 mg/dl
- Insulin	3.0 – 25.0 mU/l
- C-Peptid	0.78 – 1.89 ng/ml
- ICA	- negativ
- GAD	0.0 – 9.5 U/l
- IA2	0.0 – 20.0 U/ml
- IAA	0 – 9 U/ml

## 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 22 (von der Medizinischen Universität zur Verfügung gestellt). Als statistisches Modell wurde eine Korrelationsanalyse, Regression und logistische Regression gewählt.

Eine normale Regression wurde verwendet, weil das Auftreten einer Remission dichotom nominal skaliert ist (Ja/Nein), es also in ihren Ausprägungen keine Rangreihenfolge gibt, sondern die Stufen vergleichbar sind und die Abstände zwischen ihnen gleich groß sind.

Die lineare Regression wurde verwendet, um zu erklären wie viel die erhobenen Werte zur Dauer der Remission beitragen. Auf die lineare Regression musste zurückgegriffen werden, weil die Dauer der Remission in Monaten gemessen wurde und somit metrisch skaliert ist.

Des Weiteren wurden Kreuztabellen angelegt, um die Patientengruppe besser beschreiben und vergleichen zu können.

### 3 Ergebnisse –Resultate

#### 3.1 Beschreibung des Datensatzes

Mit den in den Methoden beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Datensatz mit 172 Patienten kreiert. Das erhobene Patientenkollektiv bestand aus 96 (55%) Jungen und 76 (45%) Mädchen, welche im Mittel 9 Jahre alt waren bei Erstmanifestation. Sie hatten einen durchschnittlichen HbA1c Wert von 11,72 % und einem BMI von durchschnittlich 16,16 bei Erstmanifestation.

Bei der Untersuchung von 170 Patienten und Patientinnen auf Anti-GAD hatten 121 (70%) einen Antikörperspiegel über dem Grenzwert. Der Anti-IA2 wurde bei 166 unserer Patient/innen getestet, wobei 103 (60%) über dem Grenzwert lagen. Bei dem Antikörper gegen ICA waren 35 (70%) von 50 Patient/innen über dem Grenzwert und bei dem Antikörper gegen IAA 3 (4,2%) von 72 untersuchten Patient/innen.

In unserer Studie fanden wir 116 (67%) mal eine initiale Remission vor. 56 (33%) der Patienten und Patientinnen gelangten nie in eine Phase der initialen Remission. Von denen, die in initiale Remission gingen, waren 45 (37%) für 6 Monate, 29 (17%) für 12 Monate, 18 (11%) für 18 Monate, 10 (5%) für 24 Monate, 2 (1%) für 30 Monate, 5 (3%) für 36 Monate, 1 (0,5%) für 42 Monate und 7 (4%) für 48 Monate und darüber hinaus in initialer Remission. Keine Patienten gelangten in eine totale Remission.

**Tabelle 2 Ergebnisse der Kreuztabellen zwischen Alter, Geschlecht und dem Auftreten einer Remission**

	Total	Remission	Keine Remission
Alter			
0-4 Jahre	36/172 (21%)	26/36 (72%)	10/36 (28%)
5-9 Jahre	58/172 (34%)	44/58 (76%)	14/58 (24%)
>9 Jahre	78/172 (45%)	47/78 (60%)	31/78 (40%)
Geschlecht			
Männlich	96/172 (55%)	67/96 (70%)	29/96 (30%)
Weiblich	76/172 (45%)	50/76 (66%)	26/76 (34%)

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der Kreuztabellen zwischen Alter und dem Auftreten Remission sowie Geschlecht und dem Auftreten einer Remission zusammengefasst.

Wegen der Schwierigkeiten in der Erhebung eines nüchternen Insulinwertes wurde dieser nicht in die statistische Auswertung inkludiert.

### 3.2 Korrelationsanalyse

Es wurde untersucht, ob einzelne Faktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c, C-Peptid, pH, ICA, IA2, GAD, IAA und Insulindosis mit dem Auftreten oder der Dauer der Remission zusammen hängen/korrelieren. Von einem signifikanten Zusammenhang wird bei einem  $p < 0,05$  ausgegangen.

Tabelle 3: Korrelationsanalyse, Zusammenfassung

Wert	Fälle	Signifikant zum Auftreten einer Remission (p = x)	Pearson Korrelation zum Auftreten einer Remission	Signifikant zur Dauer einer Remission (p = x)	Pearson Korrelation zur Dauer einer Remission
Alter	172	0,383	-0,067	0,895	0,01
Geschlecht	172	0,579	-0,043	0,697	-0,03
BMI	172	0,241	0,09	0,084	0,132
HbA1c	171	0,18	-0,103	0,573	-0,043
C-Peptid	107	0,943	0,007	0,728	0,034
pH	172	0,108	0,123	0,628	0,037
ICA	50	0,743	0,48	0,983	0,003
IA2	166	0,2	-0,1	0,02	-0,178
GAD	170	0,875	0,012	0,86	-0,014
IAA	72	0,96	-0,006	0,324	-0,188
Insulindosis	170	0,001	-0,264	0,021	-0,177

In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zusammengefasst. In der Spalte Fälle werden die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgelistet bei welchen dieser Faktor untersucht wurde. In der Spalten Signifikanz zum Auftreten beziehungsweise

Dauer einer Remission wird der p-Wert genannt welcher für die Annahme eines signifikanten Zusammenhangs ausschlaggebend ist. Die Pearson Korrelation gibt Auskunft, wie stark dieser Zusammenhang ist und in welche Richtung dieser Zusammenhang besteht. Die signifikanten Ergebnisse wurden grün eingefärbt und annähernd signifikante Ergebnisse gelb.

Wie in Tabelle 3 zu erkennen, wurden mehrere signifikante Korrelationen beobachtet. Da wir die Remission durch eine Insulindosis unter 0,5 IU/kg/d definiert haben, war für uns nicht überraschend, dass eine niedrige Insulindosis bei Erstmanifestation sowohl mit dem Auftreten einer Remission korreliert ( $p < 0.01$ , siehe Tabelle 4), als auch mit deren Dauer ( $p < 0.05$ , siehe Tabelle 5). In Tabellen 4, 5, und 6 sind die p-Werte grün hervorgehoben.

**Tabelle 4: Korrelation, Insulindosis und das Auftreten einer Remission**

		Insulindosis	Remission
Insulindosis	Pearson-Korrelation	1	-,264
	Sig. (2-seitig)		,001
	N	170	170
Remission	Pearson-Korrelation	-,264	1
	Sig. (2-seitig)	,001	
	N	170	172

**Tabelle 5: Korrelation, Insulindosis und die Dauer einer Remission**

		Insulindosis	Dauer
Insulindosis	Pearson-Korrelation	1	-,177
	Sig. (2-seitig)		,021
	N	170	170
Dauer	Pearson-Korrelation	-,177	1
	Sig. (2-seitig)	,021	
	N	170	172

Überraschender war für uns die signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von IA2 und der Dauer der Remission ( $p < 0.05$ , siehe Tabelle 6). Dies bedeutet, dass es um den

Faktor -0,178 weniger wahrscheinlich ist, länger in Remission zu verbleiben, als wenn dieser Antikörper nicht im Blut nachgewiesen werden kann.

**Tabelle 6: Korrelation, IA2 und die Dauer einer Remission**

		IA2	Dauer
IA2	Pearson-Korrelation	1	-,178
	Sig. (2-seitig)		,022
	N	166	166
Dauer	Pearson-Korrelation	-,178	1
	Sig. (2-seitig)	,022	
	N	166	172

Für den Antikörper GAD konnte keine Korrelation, weder mit dem Auftreten, noch mit der Dauer der Remission festgestellt werden.

Da in unserem Klinikum die Antikörper IAA und ICA bis 2013 nicht bei jeder Erstmanifestation bestimmt wurden, war unsere Fallzahl zu niedrig um signifikante Werte zu erzielen. Aus diesem Grunde wurden diese beiden Antikörper auch bei den folgenden Regressionsmodellen nicht mit einbezogen, da sonst die gesamte Fallzahl zu niedrig werden würde.

Beim Erstellen des Konzeptformulars und des Studiendesigns wurde großes Augenmerk auf körperbezogene Daten, wie Alter, Geschlecht und BMI, gelegt. Es konnte dort keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Auch bei den restlichen erhobenen Laborwerten wie HbA1c, C-Peptid und pH-Wert konnte keine Korrelation mit dem Auftreten oder der Dauer eine Remission festgestellt werden. Da das Erheben von nüchternen Werten bei ambulanten Patienten und Patientinnen des Kindes- und Jugendalters schwierig ist, sind die erhobenen C-Peptid Werte zu überdenken. In unserer Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen erhobenen C-Peptid Werten und dem Auftreten oder der Dauer einer Remission festgestellt werden.



Tabelle 9: Logistische Regression, Aussagekraft des Modells

R-Quadrat nach Cox & Snell	R-Quadrat nach Nagelkerke
,069	,097

Das R-Quadrat nach Cox & Snell und nach Nagelkerke gibt an, in wieweit die, in die logistische Regression aufgenommenen Faktoren, das Auftreten einer Remission erklären kann.

Tabelle 10: Logistische Regression, Variablen in der Gleichung

	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup> Alter	-,023	,051	,211	1	,646	,977
Geschlecht	-,010	,361	,001	1	,977	,990
BMI	,050	,069	,528	1	,467	1,051
HbA1c	-,058	,082	,489	1	,484	,944
GAD	,136	,397	,118	1	,731	1,146
IA2	-,379	,380	,996	1	,318	,685
Insulindosis	-1,396	,659	4,481	1	<b>,034</b>	,248
Konstante	1,992	1,538	1,678	1	,195	7,333

Innerhalb der logistischen Regression werden die Faktoren erneut auf ihre Korrelation mit dem Auftreten einer Remission untersucht. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0.05$ ) sind grün hervorgehoben.

Innerhalb der logistischen Regression ist kein signifikantes Ergebnis im Bezug auf das Auftreten einer Remission aus der Analyse ersichtlich (siehe Tabelle 8). Wäre das Gesamtmodell signifikant, würden dennoch nicht einmal 10% der Dauer der Remissionen damit erklärt (siehe Tabelle 9). Der einzige signifikante Faktor wäre die Insulindosis ( $p < 0,05$ )(siehe Tabelle 10).

### 3.4 Regressionsanalyse

Die Werte Geschlecht, Alter, BMI, GAD, IA2, pH, HbA1c und Insulindosis wurden untersucht um zu ergründen, ob diese das Auftreten einer Remission erklären. Da eine zu geringe Fallzahl vorlag, wurden C-Peptid, ICA und IAA bei dieser Berechnung nicht einbezogen.

Tabelle 11: Regressionsanalyse, Übersicht der einbezogenen Daten

Modell	Eingegebene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Insulindosis, GAD, Geschlecht, PH, IA2, Alter, HbA1c, BMI <sup>b</sup>	C-Peptid, ICA, IAA	Aufnehmen

Diese Tabelle gibt an, welche Daten in die Regression aufgenommen wurden und mit der Dauer in Verbindung gebracht wurden.

Tabelle 12: Regressionsanalyse, Signifikanz

#### ANOVA

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	1430,158	8	178,770	1,284	.255
	Residuum	21436,247	154	139,196		
	Gesamtsumme	22866,405	162			

In dieser Tabelle ist unter anderem zu erkennen, dass das von uns untersuchte Modell der Regression nicht signifikant ist (da  $p > 0,05$  ist).

Tabelle 13: Regressionsanalyse, Aussagekraft

#### Modellübersicht

Modell	R	R-Quadrat	Angepasstes R-Quadrat	Standardfehler der Schätzung	Durbin-Watson
1	,250 <sup>a</sup>	,063	,014	11,798	2,085

Das R-Quadrat und das angepasste R-Quadrat (grün) gibt an, wieviel dieses Model der Regression die Dauer der Remission erklären kann.

Tabelle 14: Regressionsanalyse, Koeffizienten

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
	B	Standardfehler	Beta			Toleranz	VIF
1 (Konstante)	15,572	48,697		,320	,750		
Alter	-,050	,262	-,019	-,190	,849	,582	1,717
Geschlecht	-,211	1,902	-,009	-,111	,912	,961	1,041
BMI	,342	,339	,101	1,008	,315	,606	1,651
HbA1c	-,149	,433	-,030	-,344	,731	,803	1,246
GAD	-,079	2,096	-,003	-,037	,970	,947	1,056
IA2	-4,140	1,956	-,170	-2,116	<b>,036</b>	,947	1,056
PH	-,383	6,650	-,005	-,058	,954	,895	1,118
Insulindosis	-4,446	3,523	-,111	-1,262	,209	,782	1,278

Diese Tabelle gibt an, in wieweit es innerhalb dieses Modells der Regression signifikante Zusammenhänge gibt ( $p < 0,05$ ).

Die Spalte Beta gibt an, wie stark dieser Zusammenhang ist.

Wie in der Tabelle 12 ersichtlich, gilt dieses Ergebnis als nicht signifikant. Des Weiteren erklären dieses Modell der Regression nur 6,3% beziehungsweise 1,4% der Dauer einer Remission (siehe Tabelle 13). Somit würde, selbst wenn die Ergebnisse signifikant wären, das Phänomen Remission größten Teils unerklärlich bleiben.

Der Antikörper IA2 spielt eine wichtige Rolle, da er als einziger Wert in diesem Modell (welches selber nicht signifikant ist) mit der Dauer der Remission korreliert ( $p < 0,05$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleichbarkeit von Studien

Bei dem Versuch diese Studie zu vergleichen, treten mehrere Probleme auf. Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen Definitionen für die Remission, welche alle nicht klar mit einander vergleichbar sind. Zu diesem Punkt wurde in der Einleitung die Studie von Max Anderson et al. (18) erwähnt, welche untersucht haben, ob man die Remission definiert durch C-Peptid, mit der Remission definiert durch IDAA1C, vergleichen kann. Hierbei zeigte sich, dass Kinder und Jugendliche welche in der einen Definition eine Remission hatten, nicht zwingend auch in der anderen Definition in einer Remission waren. Nun haben alle Studien andere Werte um Patient/innen in die Kategorie Remission ein zu teilen, wodurch man die einzelnen Zahlen, wie häufig Remissionen auftreten nicht mehr mit einander vergleichen kann. Derzeit scheint sich die Definition mittels IDAA1C durchzusetzen, sie wurde bei meiner Studie aber aus methodischen Gründen nicht angewendet. Das zweite Problem der Vergleichbarkeit der Studien sind die Untersuchungszeitpunkte. In unserer Studie haben wir die Untersuchungszeitpunkte alle 6 Monate gewählt, auch wenn Patienten zur Einstellung im ersten Jahr häufiger kamen. Andere Studien, wie die von Aurore Pecheur et al. (17), haben Untersuchungszeitpunkte von 15 Tagen, 1 Monat und dann alle 3 Monate gewählt. Wieder andere haben nach 1 Monat, 6 Monaten und 12 Monaten untersucht und haben dann die Studie beendet(18), während wir retrospektiv bis zu 4 Jahre die Remission beobachtet haben.

Was beim vergleichen der Studien ebenfalls bedacht werden muss, ist die Qualität und die Methoden der beteiligten Labore. Je nach Messmethode kann sich ein Normbereich verschieben. Bei den Antikörpern kann es zum Beispiel sein, dass andere Grenzwerte für einen positiven Antikörpernachweis gelten. Hat ein Kind in Graz 9 U/l Anti-GAD, so werden zwar Antikörper nachgewiesen, dieses Kind gilt allerdings als Antikörper negativ, da es noch unter dem Grenzwert liegt. In anderen Zentren könnte es sein, dass dasselbe Kind Antikörper positiv gilt. So wurde in der Studie von Bofanti et al. (15) ein Grenzwert von  $<3$  Units beschrieben. Dies kann natürlich an einer anderen Messmethode im Labor liegen. Interessanterweise unterscheiden sich die Prozentzahlen der GAD-Antikörper positiv geführten Kinder und Jugendlichen kaum von der in unserer Studie. Bofanti et al. hat 143/215 (66,5%) Kinder und Jugendliche, welche Anti-GAD positiv waren. In meiner Studie waren es 121/170 (70%), welche Anti-GAD positiv waren. Dies deckt sich auch mit

der restlichen Literatur, wonach rund 70% der Typ 1 Diabetiker Anti-GAD positiv sind (24).

Dasselbe gilt für Anti-IA2, unser Grenzwert liegt bei  $<20$  U/l, der von Bofanti et al bei  $<3$  Units. Auch hier sind interessanter weise kaum Unterschiede in der Fallzahl zu finden. Wir haben 103/166 (60%) während Bofanti et al. 134/213 (63%) in ihrer Studie angaben, in der Literatur wurden ebenfalls ca. 60% Anti-IA2 positiv angegeben (25).

Diese und weitere Faktoren erschweren den Vergleich der Studien.

Gemeinsamkeiten, welche einen Vergleich trotzdem möglich machen sind natürlich das gemeinsame Krankheitsbild (Diabetes Mellitus Typ 1) sowie dasselbe Phänomen der Remission und ebenfalls dieselben untersuchten Faktoren welche zur Remission beitragen könnten.

#### **4.1.1 Anzahl an Remissionen**

Wenn man nun die Anzahl an Remissionen zwischen den Studien vergleicht, muss man immer mit beachten, dass jeweils andere Definitionen für Remission gelten.

So hat Bonfanti et al. (15) mit einer Definition von Remission von HbA1c  $<6\%$  und Insulindosis  $<0,3$  IU/kg/d eine Remissionsrate von 11% (22/192). Dorst et al. (16) hatten in Ihrer Studie die Definition Insulindosis  $<0,5$  IU/kg/d und einem HbA1c  $\leq 7$ , hierbei hatten sie eine Remissionsrate von 32.5% (1992/6123). Während Pecheur et al. (17) bei einer Definition von IDAA1C  $\leq 9$  eine Remissionsrate von 56% (136/242) aufweist. In unserer Studie ergab sich, mit der Definition Insulindosis  $\leq 5$  IU/kg/d, eine Remissionsrate von 68% (117/172).

Je nach Definition tritt das Phänomen initiale Remission seltener oder häufiger auf. Die in dieser Studie gewählte Definition, wobei nur die Insulindosis ausschlaggebend ist und deren Grenze bei  $<0,5$  IU/kg/d relativ großzügig ist, ist die am wenigsten strikte. Daher ist es kaum verwunderlich, dass in dieser Studie weit mehr Kinder und Jugendliche in einer Remission waren als in anderen. Andersherum ist anscheinend die Definition von Bofanti et al. (15) eine sehr strenge Definition, was sich wiederum in einer geringen Zahl an Remissionen widerspiegelt.

## **4.2 Alter**

Das Alter ist einer der häufigeren Faktoren, die bei der Diskussion möglicher beeinflussender Faktoren der Remission genannt werden. Zum einen weil in der Kinder- und Jugendheilkunde vom Fachgebiet her schon eine Einschränkung des Alters existiert und zum anderen weil sich der Körper während des Heranwachsens und der Pubertät deutlich verändert. Es stehen viele der folgenden Werte mit dem Alter in Verbindung. So steigt der BMI zwischen dem 2. und dem 20. Lebensjahr kontinuierlich an, das C-Peptid verändert sich mit dem Alter, auch wenn es darüber noch wenig Studien gibt (15,18) und der gesamte Hormonhaushalt ändert sich während der Pubertät.

### **4.2.1 Alter und Remission**

In unserer Studie konnten wir keinen Anhaltspunkt finden, dass das Alter einen direkten Einfluss auf die Remission hat. Es korreliert weder mit dem Auftreten einer Remission, noch mit deren Dauer.

In der Studie von Bofanti et al. (15) wurde ein Zusammenhang zwischen Alter und C-Peptid-Wert gefunden. Hier konnte gezeigt werden, dass bei höherem Alter bei Erstmanifestation, der C-Peptid-Wert ebenfalls erhöht ist (siehe Abbildung 1 in dieser Studie). Wie schon beschrieben, gibt es eine Definition für Remission, wobei ein C-Peptid-Wert  $>300$  pmol/l mit einer Remission gleich gesetzt wird. Bei der Studie von Bofanti et al. (1) würde laut dieser Definition eine höhere Anzahl an Remission bei Kindern über 9 Jahren vorzufinden sein. Dies würde für eine Verbindung zwischen dem Alter und dem Auftreten einer Remission hindeuten.

Andere Arbeiten, wie die von Dost et al. (16) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Dauer der Remission. Hierbei verbleiben Kinder und Jugendliche älter als zehn Jahre signifikant länger in Remission als Kinder und Jugendliche jünger als 10 Jahre bei Erstmanifestation. In dieser Studie hatten Kinder zwischen 5 und 10 die kürzeste Remission, gefolgt von Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 15, darauffolgend Kinder unter 5 Jahren und Kinder älter als 15 hatten die längste Remission.

### **4.3 Geschlecht**

In der Epidemiologie von Diabetes Typ 1 werden weltweit keine Geschlechtsunterschiede in der Inzidenz beschrieben. In Europa scheinen aber mehr Männer >13 Jahren an Diabetes Typ 1 zu leiden als Frauen (6). In unserer Studie wurden in den 5 Jahren Studiendauer 96/172 (55%) männliche und 76/172 (45%) weibliche Kinder und Jugendlichen untersucht. Bei Pecheur et al 127/242 (52,5%) männliche und 115/242 (47,5%) weibliche Kinder und Jugendliche und bei Bonfanti et al 118/215 (55%) männliche und 97/215 (45%) weibliche Kinder und Jugendliche. Diese Zahlen können natürlich nicht als Inzidenzzahlen gewertet werden, da Ein- und Ausschlusskriterien die Geschlechterverteilung beeinflussen können, dennoch stimmen die Verteilung der Geschlechter mit von Gale und Gillespie (6) beschriebenen Verteilung in Richtung männliches Geschlecht überein. Erreichen aber nicht das von ihnen angegebene 3:2 Männer vs. Frauen Verhältnis.

#### **4.3.1 Geschlecht und Remission**

In unserer Patientengruppe gelangten 67/172 (70%) männliche und 50/172 (66%) weibliche Kinder und Jugendliche in eine Remission. In der Studie von Pecheur et al. (17) gelangten 55% (75/127) männliche und 45% (61/115) weibliche Kinder und Jugendliche in Remission. Bofanti et al. (15) fand keinen Geschlechtsunterschied in der C-Peptidausschüttung, welche ja mit der Remission zusammenhängt und in der Studie von Pecheur et al. (17) fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Remission zwischen Jungen und Mädchen.

Die Studie von Dost et al. (16) mit 1992 Kindern und Jugendlichen fand heraus, dass ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Dauer der Remission besteht und dass besonders männliche Kinder <10 Jahren signifikant länger in einer Remission verweilen als gleichaltrige weibliche Kinder. Dieser Effekt konnte bei Kindern und Jugendlichen in der Pubertät, bzw. danach nicht mehr beobachtet werden.

In unserer Studie konnte kein signifikanter Einfluss des Alters weder auf das Auftreten, noch auf die Dauer der Remission gefunden werden. Es scheint aber, dass männliche Kinder und Jugendlichen häufiger in Remission gehen, dieser Effekt ist aber in keiner Studie direkt signifikant angegeben worden, nur Dost et al. (16) fanden einen Zusammenhang, allerdings altersabhängig. Da es sich immer nur um ein paar Prozent

handelt benötigt man vermutlich recht große Fallzahlen um diese geringen Unterschiede signifikant nachweisen zu können und selbst dann ist es fraglich, ob diese geringen Unterschiede für Prognose und Therapie relevant sind.

#### **4.4 BMI**

Der BMI hängt maßgeblich mit der Insulinresistenz zusammen. So benötigen Individuen mit höherem BMI auch höhere Insulinwerte um den Blutzucker im Normbereich zu halten. Diese Insulinresistenz spielt bei dem Ausbruch von Diabetes mellitus Typ 2 eine sehr wichtige Rolle, ist aber bei Diabetes mellitus Typ 1 ebenfalls von Bedeutung. Das mismatch zwischen Insulinproduktion und Insulinbedarf führt ja zum Ausbruch der Krankheit Diabetes Mellitus.

Es wird nun diskutiert, ob Kinder und Jugendliche, welche mit erhöhtem BMI ihre Erstmanifestation haben, eher in Remission gehen. Dies kann zum einen mit der höheren Restaktivität des Pankreas einher gehen, da durch den erhöhten BMI ein erhöhter Insulinbedarf besteht und durch die erhöhte Insulinresistenz die Kinder und Jugendlichen früher Symptome erleiden. Diese erhöhte Restaktivität des Pankreas, welche mit erhöhten C-Peptid und körpereigener Insulinproduktion gekoppelt ist, hilft Schwankungen im Zucker- und Insulinhaushalt besser ab zu fangen. Es wird vermutet, dass es dadurch seltener zu hypo- oder hyperglykämischen Episoden kommt.

Ein anderer beeinflussender Faktor eines erhöhten BMI ist die verstärkte Information und Aufklärung bei Therapiebeginn, wo besonders über diätische Maßnahmen und Lifestyleänderungen beraten wird, welche wiederum einen Effekt auf den Outcome der Kinder und Jugendlichen haben kann.

##### **4.4.1 BMI und Remission**

In der hier durchgeführten Studie näherte sich der Wert für die Signifikanz bei der Korrelationsanalyse zwischen BMI und Dauer der Remission ( $p = 0,08$ ) dem Grenzwert von  $<0,05$  an. Bei größerer Stichprobe könnte eventuell ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden kann. Die Auswertung zeigte, dass bei unserer Population (nicht signifikant) die Dauer der Remission um den Faktor 0,132 bei höherem BMI bei

Erstmanifestation zunimmt. Beim Auftreten einer Remission konnten wir kein annähernd signifikantes Ergebnis beobachten.

Dost et al. (16) haben in ihrer Studie ebenfalls den BMI mit der Dauer der Remission verglichen. Bei ihnen konnte trotz sehr hoher Fallzahlen (6123 Kinder und Jugendliche) kein Zusammenhang zwischen BMI und der Dauer der Remission gefunden werden. Ich habe in ihrer Studie keinen Anhaltspunkt finden können ob der BMI einen Einfluss auf das Anzahl an Remissionen haben könnte.

## **4.5 HbA1c**

Der HbA1c-Wert bei Erstmanifestation gilt als Maß für die Stärke der Stoffwechsellage. Hierbei kann man sagen, je weiter dieses Maß vom Normalwert (4-6% oder 20-42 mmol/mol) abweicht, desto stärker ist die Stoffwechsellage. Dies kann dann wieder Rückschlüsse darauf ziehen lassen, wie lange ein Patient schon unter einem Insulinmangel leidet bzw. wie stark dieser Insulinmangel ist. Je früher diabetische Symptome erkannt werden, desto geringer sollte der HbA1c Wert sein.

Die Kinder und Jugendlichen dieser Studie hatten bei Erstmanifestation durchschnittlich einen HbA1c-Wert von 11,72%, was mit der Studie von Dost et al. (16) vergleichbar ist, dort hatte das Patient/innenkollektiv einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 11,2% bei Erstmanifestation. In der Studie von Pecheur et al. (17) wurde ein geringerer Durchschnittlicher HbA1c-Wert gemessen von 10,4% bei Erstmanifestation. In der Studie von Bonfanti et al. (15) schwankte der HbA1c-Wert zwischen 10,6% bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-5 Jahren, über 11,9% (5-9 Jahre), 11,8% (9-12 Jahre) und 11,5 (>12 Jahre). Andersen et al. (18) hatten in Ihrer Studie einen HbA1c-Wert von 11,6% bei Erstmanifestation.

Der HbA1c-Wert reicht nicht aus, um eine Aussage über die Qualität der Früherkennung treffen zu können, hier spielen Faktoren wie zum Beispiel Dauer der Symptome oder Restaktivität des Pankreas/C-Peptid eine zu große Rolle.

Für die Qualität der Therapie und Diabeteseinstellung wird der HbA1c-Wert als Dauerblutzuckermarker ebenfalls herangezogen. Hierbei gilt, je näher der HbA1c-Wert dem Normbereich kommt, desto besser ist die Einstellung. Somit sollte nach Therapiebeginn der HbA1c Wert relativ schnell sinken. Dies haben Pecheur et al. (17) sehr eindeutig und beweisen können ( $p < 0,0001$ ).

### **4.5.1 HbA1c und Remission**

In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen HbA1c bei Erstmanifestation und dem Auftreten bzw. der Dauer einer Remission gefunden werden. Dies wird durch die Studie von Pecheur et al. (17) bestätigt.

In der Studie von Dost et al. (16) wurde ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zwischen niedrigerem HbA1c bei Erstmanifestation und erhöhter Remissionsrate beschrieben.

HbA1c ist zwar ein wichtiger Faktor vieler Definitionen von Remission, hat selber aber anscheinend keinen prädiktiven Wert für das Auftreten oder die Dauer von Remissionen.

### **4.6 C-Peptid**

Das C-Peptid ist ein weit diskutierter Faktor. In dem letzten Jahrzehnt wurden immer mehr Bindungsstellen für C-Protein entdeckt, deren physiologische Rolle und therapeutische Wichtigkeit allerdings diskutiert wird. Im Zuge dessen wird die Bedeutung des C-Peptids immer wichtiger.

Immer mehr Bereiche wurden identifiziert, in denen das C-Peptid eine vom Insulin abgekoppelte eigene Bedeutung erlangt. So wird beschrieben, dass eine spezifische Bindung des C-Peptids an Endothelzellen von Nierentubuli einen Einfluss auf die diabetische Nephropathie hat, des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen C-Peptid, Insulin und der Zuckeraufnahme in Skelettmuskelzellen vermutet. Als weiter möglicher Angriffspunkt des C-Proteins werden Nervenzellen angenommen, was in weiterer Folge die diabetische Neuropathie beeinflussen könnte. Im Zuge all dieser noch stark diskutierten Angriffspunkte wird von Hills und Nigel Diabetes Mellitus Typ 1 als 2 Hormon Mangelkrankung postuliert (Insulin + C-Peptid) (20).

Interessanterweise hängt der C-Peptid Wert relativ stark mit dem Alter zusammen und es wird in manchen Studien vorgeschlagen, einen alterskorrigierten C-Peptid Wert zur Berechnung heran zu ziehen(15–18). Der geringste C-Peptid Wert wurde bei Kindern unter 5 Jahren festgestellt, je älter die Kinder wurden, desto höher stieg der C-Peptid Wert bei Erstmanifestation (15)

#### **4.6.1 C-Peptid und Remission**

In Studien zur Inselzelltransplantation konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit Restaktivitäten im Pankreas, eher in den HbA1c Grenzwerten verbleiben als PatientInnen ohne Restaktivität. (26) Dies würde für eine Rolle des C-Peptids, als Marker der Restaktivität im Pankreas bei der Remission sprechen.

In der von uns in Graz durchgeführten Studie wurden bei 107 Kindern und Jugendlichen, zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ihres Diabetes mellitus Typ 1, das C-Peptid bestimmt, wovon 72 (67%) später eine initiale Remission hatten. In der Korrelationsanalyse konnte aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des C-Peptids und Remission gefunden werden.

Pecheur et al. (17) fanden in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des C-Peptids bei Erstmanifestation und dem Vorhandensein einer Remission nach 1 bzw. 2 Jahren ( $p < 0,0001$ ). Weder Bonfanti et al., noch Dost et al. (15,16) machten Angaben über den Zusammenhang zwischen C-Peptid und Remission. Dennoch kann man, besonders da es Definitionen für Remission gibt die über den C-Peptid-Wert laufen, davon ausgehen das C-Peptid eine sehr wichtige Rolle in der Remission spielt und vermutlich als Prognosefaktor herangezogen werden kann.

#### **4.7 pH und diabetische Ketoazidose**

Der pH-Wert hängt stark mit der diabetischen Ketoazidose zusammen. Wie in Kapitel „1.1.3.2 Diabetische Ketoazidose, pH Wert und Ketonkörper“ beschrieben, werden durch einen totalen Insulinmangel große Mengen an Ketonkörpern ausgeschüttet. Dies führt zu einem Abfall des pH-Wert.

Die diabetische Ketoazidose wird in der Klinik diagnostiziert durch einen Blutzucker über 200 mg/dl, pH kleiner 7,30,  $\text{HCO}_3^-$  unter 15 mmol/l, einer Ketonämie, sowie Glucosurie und Ketonurie (13). In der Studie von Dost et al. (16) wurde eine Definition gewählt wo von einer diabetischen Ketoazidose ausgegangen wurde, wenn der pH-Wert unter 7,25 bei Erstdiagnose lag. In der hier durchgeführten Studie wurde keine Einteilung in diabetische Ketoazidose vorgenommen, sondern nur der pH-Wert als solcher untersucht.

### **4.7.1 pH, ketoazidotisches Koma und Remission**

In der Literatur wird diskutiert, welche Rolle der pH-Wert bzw. die Diagnose diabetische Ketoazidose/ketoazidotisches Koma bei der Erstmanifestation für die weitere Prognose der Krankheit spielt. So hatten z.B. Dost et al. (16) in ihrer Studie herausgefunden, dass Kinder und Jugendliche, welche bei Erstmanifestation einen pH-Wert  $< 7.25$  hatten, keine kürzere Remission aufwiesen. Abdul-Rasoul et al. (27) fanden dagegen einen solchen Zusammenhang. Dost et al. diskutierten, ob die gute Früherkennung in Österreich und Deutschland, aus welchen ihr Patientenkollektiv stammte, für die abweichenden Ergebnisse von Abdul-Rasoul et al. verantwortlich sein könnten, da in der Studie aus Kuwait weit mehr Kinder und Jugendlichen eine diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation hatten(16). Pecheur et al. (17) fand, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer diabetischen Ketoazidose ( $\text{pH} < 7.25$ ) und dem Auftreten einer Remission gibt, wobei gilt, dass das Vorhandensein einer diabetischen Ketoazidose die Wahrscheinlichkeit einer Remission senkt. Dieser Effekt war bei männlichen Kindern und Jugendlichen stärker ausgeprägt, als bei weiblichen Kindern und Jugendlichen. In meiner retrospektiven Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen pH bei Erstmanifestation und dem Auftreten oder der Dauer der Remission gefunden werden. Alles in allem bleibt die Frage, ob und welche Rolle der pH-Wert bei Erstmanifestation spielen könnte weiterhin ungeklärt.

## **4.8 Antikörper**

Autoantikörper, welche vom Körper gebildet werden und die Inselzellen des Pankreas angreifen, sind zentraler Bestandteil der Theorie von Diabetes Mellitus Typ 1. In dieser Studie wurden die vier Antikörper untersucht, welche an der Universitätsklinikum Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zur Diagnose von Diabetes Mellitus Typ 1 routinemäßig bestimmt werden. Wie in Kapitel 4.1 "Vergleichbarkeit von Studien" beschrieben, ist hier besonders zu bedenken, dass die Grenzwerte für einen positiven Antikörpernachweis und die Labortechnischen Messmethoden stark voneinander abweichen können.

Des Weiteren gibt es kaum Studien, die den Einfluss dieser Antikörper auf die Remission untersuchten. Von den zum Vergleich herangezogenen Studien haben nur Bonfanti et al. (15) und Pecheur et al. (17) deren Einfluss untersucht.

#### **4.8.1 IA2-Antikörper**

Der IA2-Antikörper ist ein Antikörper, welcher an die Tyrosinphosphatase IA2 andockt. Dieses Enzym befindet sich an der Oberfläche der Inselzellen im Pankreas. Dies ist einer der Antikörper, der sehr stark diskutiert wird, mit der Remission beziehungsweise deren Dauer in Verbindung zu stehen.

In meiner Studie hatten von 166 getesteten Kindern und Jugendlichen 103 (60%) einen positiven Nachweis auf IA2. In der Studie von Bonfanti et al (15) hatten 134 (63%) von insgesamt 213 untersuchten Kindern und Jugendlichen einen positiven Antikörperspiegel. Dies deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen 60% IA2-positiven Kinder und Jugendlichen bei Erstmanifestation (24).

##### **4.8.1.1 IA2-Antikörper und Remission**

In der Studie von Pecheur et al. (17) wurde kein Zusammenhang zwischen dem Antikörper IA2 und der Dauer oder dem Auftreten von Remission beschrieben, aber das Vorhandensein von IA2 korreliert positiv mit dem HbA1c Wert nach 2 Jahren. Dies würde bei einer Definition der Remission über den HbA1c Wert vermutlich auch zu einem geringeren Auftreten von Remissionen führen. Auch die Studie von Bonfanti et al(15) fand keinen Zusammenhang zwischen IA2 und C-Peptidausschüttung oder Remission.

In dieser Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen IA2-Antikörper und der Dauer der Remission. Ein positiver Antikörpernachweis geht mit einer kürzeren Remission einher ( $p < 0,05$ ).

## 4.8.2 GAD-Antikörper

Das Enzym Glutamatdecarboxylase, gegen welches GAD-Antikörper gerichtet sind, befindet sich sowohl in den Betazellen des Pankreas, als auch im zentralen Nervensystem (28). Da dieser Antikörper und IA2-Antikörper von der NOD Maus, bei der die meisten Typ 1 Diabetes Tiermodelle getestet werden, kaum entsteht, gibt es wenig Theorien zu diesem Antikörper(29). Gleichzeitig wird beschrieben, dass circa 70% der Patient/innen mit Typ 1 Diabetes diesen Antikörper bei Erstdiagnose aufweisen (24).

In dieser Studie wiesen von 170 untersuchten Kindern und Jugendlichen 121 (70%) einen positiven GAD-Antikörper bei Erstmanifestation auf, während es bei Bonfanti et al. (29) von 215 untersuchten Kindern und Jugendlichen 143 (66,5%) einen positiven GAD-Antikörper vorwies. Dies deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen 70% GAD-Positiver Kinder und Jugendlicher bei Erstmanifestation (24).

### 4.8.2.1 GAD-Antikörper und Remission

Bonfanti et al. (15) hatten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Antikörper gegen GAD und der Remission finden können. Ihrer Studie nach haben Kinder und Jugendliche mit nachweisbaren GAD-Antikörper seltener eine Remission als Kinder und Jugendliche ohne nachweisbaren GAD-Antikörper ( $p < 0,001$ ). Auch Pecheur et al. (17) fanden heraus, dass Patienten und Patientinnen mit positivem GAD-Antikörper einen signifikant geringeren stimulierten C-Peptidwert 6 Monate nach Erstmanifestation hatten, als Kinder und Jugendliche ohne GAD-Antikörper. Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in einer signifikant geringeren Remissionsrate wieder.

In der hier durchgeführten Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GAD-Antikörper und dem Auftreten beziehungsweise der Dauer von Remission finden. Die Rolle des GAD-Antikörpers bleibt unklar.

### **4.8.3 IAA-Antikörper**

IAA ist ein Antikörper, welcher das von den Inselzellen im Pankreas produzierte (pro)Insulin als Angriffspunkt hat. Dies ist einer der ersten Antikörper, der schon lange vor Ausbruch der Erkrankung gebildet werden kann. Somit wird diesem Antikörper eine wichtige Rolle in der Früherkennung und der Prognose von Typ 1 Diabetes Mellitus zugeteilt (30).

In dem Kollektiv, der in dieser Studie untersuchten Kindern und Jugendlichen, war der Anteil an IAA-Antikörper positiven Kindern und Jugendlichen sehr gering. Dies mag zum einen an der geringen Fallzahl der eingeschlossenen Patient/innen liegen oder auch rein zufällig sein. Es zeigte sich, dass 3 (4,2%) von 72 untersuchten Kindern und Jugendlichen IAA-Antikörper positiv waren. Keine der zum Vergleich herangezogenen Studien hat den Einfluss von IAA-Antikörpern auf die die Remission untersucht und somit kann ich auch keine Angaben über ihre Antikörperverhältnisse machen.

#### **4.8.3.1 IAA-Antikörper und Remission**

In dieser retrospektiven Studie konnte kein signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven IAA-Antikörper und Remission nachgewiesen werden. Dies liegt vor allem an der sehr geringen Fallzahl von 3 positiven Nachweisen. Auch in den hier zum Vergleich herangezogenen Studien konnte kein Hinweis gefunden werden, vor allem da dieser Antikörper in diesen Studien nie untersucht wurde. Nur Pecheur et al. (17) gab im Kapitel Patienten und Methoden an, diesen Antikörper mit zu untersuchen, gab aber dann in weiter Folge keine Ergebnisse an und in der Diskussion sind auch keine Angaben gemacht worden.

#### **4.8.4 ICA-Antikörper**

ICA-Antikörper ist ein Antikörper, der die körpereigenen Inselzellen im Pankreas als Antigen hat. Laut Literatur (24) sollen 85% aller Kinder und Jugendlichen, welche mit Diabetes Typ 1 Erstdiagnostiziert wurden, diesen Antikörper aufweisen. Diesem Antikörper wird eine wichtige Rolle in der Früherkennung von Diabetes Typ 1 zugerechnet.

In meiner retrospektiven Studie wurde dieser Antikörper in 50 von 172 Kindern und Jugendlichen bei Erstmanifestation untersucht, von diesen 50 hatten 35 (70%) einen positiven Nachweis für diesen Antikörper. Wie auch IAA, wurde dieser Antikörper in keiner der zum Vergleich herangezogenen Studien untersucht.

##### **4.8.4.1 ICA-Antikörper und Remission**

Da dieser Antikörper in der in der Früherkennung und Vorhersage einer Diabetes Typ 1 Erkrankung eine wichtige Rolle spielt, sollte herausgefunden werden, ob er dies auch bei der Vorhersage einer Remission spielt. In dieser Studie gelangten 25 (71,4%) der 35 ICA-Antikörper positiven Kinder und Jugendlichen in einer Remission. Es konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven ICA-Antikörper und einer Remission festgestellt werden. Dies liegt vermutlich an der geringen Fallzahl.

#### **4.8.5 Zink-Transporter ZnT8-Antikörper**

Ein weiterer Antikörper, welcher mit der Manifestation einhergeht und möglichen Einfluss auf die Remission haben könnte, wäre der ZnT8-Antikörper. Dieser soll in 60-80% der Kinder und Jugendlichen bei Erstmanifestation positiv sein (2). Dieser Antikörper wird am Universitätsklinikum Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde Graz nicht routinemäßig bestimmt und wurde nicht in dieser Studie untersucht.

Der Transporter, an den dieser Antikörper andockt transportiert Zink-Ionen in die Granula der Beta-Zellen des Pankreas. Dieser Familie der Zinktransporter gehören über 100 Subtypen an, wobei die Betazellen ZnT2, 4, 5 und 8 an ihrer Oberfläche tragen. (2)

#### **4.8.6 Zwei oder mehr Antikörper bei Erstmanifestation**

In dieser Studie wurde zwar nicht der Einfluss mehrerer Antikörper gleichzeitig auf die Remission berechnet, andere Studien haben diesen Faktor aber sehr wohl mit in ihre Betrachtung hinein genommen, so das auch dies hier erwähnt werden sollte. So hat zum Beispiel Pecheur et al. (17) beschrieben, dass Kinder und Jugendliche mit 2 Antikörpern (GAD und IA2) signifikant kürzere Remissionen haben als Kinder und Jugendlichen mit nur einem positiven Antikörper. Der Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen welche mit zwei Antikörper Diabetes Mellitus Typ 1 entwickelten wurde in ihrer Studie mit 69.7% angegeben, wobei der Prozentsatz bei Kinder und Jugendliche mit nur einem Antikörper 14,5% betrug.

### **4.9 Insulindosis**

Da der primär insulinabhängige Diabetes mellitus (Typ 1 Diabetes) eben primär insulinabhängig ist, ist die regelmäßige Injektion von Insulin die bestimmende Therapieform. Der Insulinbedarf wird in Internationalen Einheiten (Units) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag angegeben (IU/kg/d). Die in dieser Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen hatten bei Erstmanifestation eine durchschnittlichen Insulindosis von 0,67 ( $\pm 0,3$  sd) IU/kg/d. In der Studie von Dost et al. (16) war die durchschnittliche Insulindosis 0,51 ( $\pm 0,25$  sd) IU/kg/d und Bonfanti et al. (15) gaben eine durchschnittliche Insulindosis von 0,5 - 0,7 je nach Altersgruppe an. Ich habe keine Vergleichswerte in der Literatur finden können.

#### **4.9.1 Insulindosis und Remission**

Nachdem die meisten Definitionen der Remission mittels Insulindosis berechnet werden ist deren Einfluss auf die Remission unumstritten. Welchen Einfluss die Insulindosis bei Erstmanifestation auf den späteren Insulinbedarf oder Remission hat wurde bisher nicht untersucht. Dementsprechend habe ich in den von mir zum Vergleich herangezogenen Studien keine Angaben finden können.

In meiner Studie wurde in der Korrelationsanalyse ein signifikanter Zusammenhang, sowohl zwischen Insulindosis bei Erstmanifestation und Auftreten einer Remission, als auch zwischen der Insulindosis bei Erstmanifestation und der Dauer der Remission gefunden. Dies mag nicht sonderlich überraschen, bestätigt aber den Zusammenhang zwischen Insulindosis und Remission.

#### **4.10 Conclusio**

In dieser Diplomarbeit konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Antikörper IA2 und der Dauer der initialen Remission ( $p < 0,05$ ), sowie zwischen der Insulindosis bei Erstmanifestation und dem Auftreten einer Remission ( $p < 0,001$ ) als auch deren Dauer ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden. Auch scheint der BMI bei Erstmanifestation einen Einfluss auf die Dauer der Remission zu haben (nicht signifikant  $p = 0,084$ ).

Insgesamt bleibt umstritten, welche Faktoren in welchem Ausmaß einen Einfluss auf die initiale Remission haben.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin 2012: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl; 2012. Seite 700-727
2. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, u. a. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(43):17040–5.
3. Silink M. Childhood Diabetes: A Global Perspective. *Horm Res.* 2002;57(Suppl. 1):1–5.
4. Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence ? what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes.* 2007;8(s6):6–14.
5. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group\* T. INcidence of diabetes in youth in the united states. *JAMA.* 2007;297(24):2716–24.
6. Gale EAM, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia.* 2001;44(1):3–15.
7. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet.* 2000;355(9207):873–6.
8. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. PRevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778–86.
9. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1991;8(9):800–4.
10. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care.* 2005;28(2):296–300.
11. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2849–50.
12. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:4–17.
13. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:154–79.
14. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. -Cell Mass and Type 1 Diabetes: Going, Going, Gone? *Diabetes.* 2008;57(11):2883–8.

15. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Bognetti E, u. a. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1998;15(10):844–50.
16. Dost A, Herbst A, Kintzel K, Haberland H, Roth C, Gortner L, u. a. Shorter Remission Period in Young Versus Older Children with Diabetes Mellitus Type 1. *Exp Clin Endocrinol Amp Diabetes.* 2007;115(1):33–7.
17. Pecheur A, Barrea T, Vandooren V, Beauloye V, Robert A, Lysy PA. Characteristics and Determinants of Partial Remission in Children with Type 1 Diabetes Using the Insulin-Dose-Adjusted A1C Definition. *J Diabetes Res.* 2014;2014:1–7.
18. Max Andersen MLC, Hougaard P, Pörksen S, Nielsen LB, Fredheim S, Svensson J, u. a. Partial Remission Definition: Validation based on the insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1C) in 129 Danish Children with New-Onset Type 1 Diabetes: Validation of IDAA1c. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(7):469–76.
19. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, Holl RW, Hoey H, u. a. New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1384–90.
20. Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C-peptide. *Clin Sci.* 2009;116(7):565.
21. Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural History of  $\beta$ -Cell Function in Type 1 Diabetes. 2005;54(suppl 2):S32–9.
22. VanBuecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know?: Residual C-peptide in T1D. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(2):84–90.
23. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents [Internet]. [zitiert 14. Juni 2015]. Verfügbar unter: [http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=diabetes+mellitus+typ+1&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=diabetes+mellitus+typ+1&selectedTitle=2%7E150)
24. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus [Internet]. [zitiert 14. Juni 2015]. Verfügbar unter: [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=diabetes+mellitus+typ+1&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes+mellitus+typ+1&selectedTitle=3%7E150)
25. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, u. a. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes.* 1998;47(4):566–9.
26. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, u. a. Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1436–45.
27. Abdul Rasoul M, Habib H, Al- Khouly M. ‘The honeymoon phase’ in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(2):101–7.

28. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgai S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, u. a. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990;347(6289):151–6.
29. Bonifacio E, Atkinson M, Eisenbarth G, Serreze D, Kay TWH, Lee-Chan E, u. a. International Workshop on Lessons From Animal Models for Human Type 1 Diabetes Identification of Insulin but Not Glutamic Acid Decarboxylase or IA-2 as Specific Autoantigens of Humoral Autoimmunity in Nonobese Diabetic Mice. *Diabetes*. 2001;50(11):2451–8.
30. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler A-G, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2004;114(4):589–97.

