

Diplomarbeit

**Entwicklung der Therapieoptionen bei Diabetes
mellitus Typ 1 mit ihren Vor- und Nachteilen**

eingereicht von

Maximilian Helmuth Meyer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, 14. Juli 2016

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 14. Juli 2016

Maximilian Helmuth Meyer eh

Vorwort

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde auf die Verwendung der geschlechtergerechten Sprache verzichtet. Es wurde versucht, nach Möglichkeit immer eine geschlechterneutrale Formulierung zu wählen. An Stellen, an denen dies nicht gelungen ist, gelten selbstverständlich sowohl die männliche als auch die weibliche Form miteingeschlossen.

Da Forschungspublikationen in vielen Fällen ausschließlich kostenpflichtig erhältlich sind und die Medizinische Universität Graz nur einige Lizenzen besitzt, kann diese Diplomarbeit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Gallistl für die zuvorkommende Betreuung im Rahmen der Entstehung dieser Diplomarbeit. Ebenso danke ich meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung dieses Studium ermöglicht haben, sowie meiner Freundin Lena und meinem Kommilitonen Fabian.

Auch meine guten Freunde Tommy W. und Axel S. sollen hier Erwähnung finden, die nicht müde wurden, mich über die Jahre hinweg mit ihrer Kreativität zu amüsieren.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Bei Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung multifaktorieller Genese. Obwohl sich die Erkrankung auch im Erwachsenenalter manifestieren kann, nimmt sie aufgrund ihres gewöhnlich frühen Auftretens eine besondere Bedeutung für die Kinder- und Jugendheilkunde ein. Eine adäquate Therapie ist essentiell um das Entstehen von Langzeitschäden zu verhindern und wird von den Erkrankten altersabhängig selbst durchgeführt.

Methoden:

Es wurde eine Literaturrecherche mit der Datenbank "PubMed" als zentrales Instrument durchgeführt. Es wurden deutsch- und englischsprachige Publikationen, die für Angehörige der Medizinischen Universität Graz im Volltext erhältlich waren, herangezogen. Zusätzlich wurden Lehrbücher für die Recherche von Basiswissen verwendet.

Ergebnisse:

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1, ihrer Pathophysiologie, Diagnostik und den häufigen Komplikationen. Der zweite Teil umfasst eine Aufstellung der Therapieoptionen, insbesondere ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile und aktuelle Entwicklungen in der Diabetestherapie.

Schlussfolgerung:

Die intensivierte Insulintherapie und die Insulinpumpentherapie erweisen sich, verglichen mit der konventionellen Therapie, als vorteilhaft für die Stoffwechselkontrolle der Patienten. Unter den neuen Therapiesystemen, zeigen besonders „closed-loop“-Systeme Potenzial.

Stichwörter:

Diabetes mellitus Typ 1, Diabetestherapie, Insulintherapie

Abstract

Background:

Type 1 diabetes mellitus is a metabolic disease of multifactorial origin. Although primary manifestation has been seen in adults it is usually diagnosed in young patients, making it especially important for pediatrics. Appropriate therapy is essential to prevent long-term complications and consists of self-administration of insulin by the patients depending on their age.

Methods:

This thesis is a review of the literature. The medical database “PubMed” was used for retrieving papers written in German and English which were available in full text versions to members of the Medical University of Graz. Furthermore textbooks were used to reference basic medical knowledge.

Results:

In the first part of the thesis the pathophysiology, diagnosis and important complications of type 1 diabetes mellitus were addressed. The second part consists of widely used therapies, their benefits and disadvantages and recent development in diabetes therapy.

Conclusion:

Intensified conventional therapy and insulin pump therapy have shown much better results in glycemic control than conventional therapy. Among the recently developed therapeutic approaches „closed-loop“-systems show great potential.

Keywords:

type 1 diabetes mellitus, diabetes therapy, insulin therapy

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	III
DANKSAGUNGEN	IV
ZUSAMMENFASSUNG	V
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
2 MATERIAL UND METHODEN	2
3 DIABETES MELLITUS TYP 1.....	3
3.1 GRUNDLAGEN	3
3.1.1 Anatomie.....	3
3.1.2 Physiologie.....	6
3.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	6
3.2.1 Genetik.....	7
3.2.2 Umweltfaktoren	7
3.2.3 Entstehung des Diabetes mellitus Typ 1.....	9
3.3 EPIDEMIOLOGIE.....	10
3.3.1 Situation in Österreich	10
3.4 DIAGNOSTIK.....	12
4 KOMPLIKATIONEN	13
4.1 SPÄTFOLGEN	13
4.1.1 Pathophysiologie diabetischer Spätfolgen	13
4.1.2 Makroangiopathie	14
4.1.3 Retinopathie	14
4.1.4 Neuropathie.....	15
4.2 AKUTE KOMPLIKATIONEN.....	16
4.2.1 Diabetische Ketoazidose.....	16
4.2.2 Hypoglykämie	18
4.3 DEAD-IN-BED SYNDROM	20
4.4 SOMOGYI-EFFEKT UND DAWN-PHÄNOMEN	20
5 INSULINTYPEN.....	22
5.1 KURZWIRKSAME INSULINANALOGA	23
5.2 NORMALINSULIN.....	23
5.3 NPH-INSULIN.....	23
5.4 LANGWIRKSAME INSULINANALOGA	24
6 THERAPIEOPTIONEN.....	25
6.1 ANFÄNGLICHE THERAPIEVERSUCHE	25
6.2 KONVENTIONELLE INSULINTHERAPIE	25
6.3 BASIS-BOLUS THERAPIE / INTENSIVIERTE INSULINTHERAPIE	26
6.3.1 Prandialinsulin (Bolus).....	29
6.3.2 Basalinsulin (Basis).....	30
6.4 INSULINPUMPENTHERAPIE	31

6.4.1	<i>Kontinuierliche Glukosemessung</i>	33
7	THERAPIEKOMPLIKATIONEN	34
7.1	INSULINALLERGIE	34
7.2	NECROBIOSIS LIPOIDICA	34
7.3	LIPODYSTROPHIE	35
8	ENTWICKLUNG NEUER THERAPIEANSÄTZE	37
8.1	INHALATIVE INSULINGABE.....	37
8.2	ORALE INSULINGABE.....	38
8.3	BUKKALE INSULINGABE.....	39
8.4	NASALE INSULINGABE.....	39
8.5	TRANSDERMALE INSULINGABE	40
8.6	KÜNSTLICHES PANKREAS	41
8.7	PANKREASTRANSPLANTATION.....	43
8.8	INSELZELLTRANSPLANTATION	44
8.9	STAMMZELLTHERAPIE	46
9	WEITERE BETREUUNG	48
9.1	SCHULUNG	48
9.2	PSYCHOSOZIALE BETREUUNG.....	50
9.2.1	<i>Depression und Diabetes</i>	51
9.3	DIÄT	51
9.3.1	<i>Essstörungen</i>	52
10	DISKUSSION	54
11	LITERATURVERZEICHNIS	56

Glossar und Abkürzungen

PP	Pankreatisches Polypeptid
ATP	Adenosintriphosphat
GLUT-2,4	Glukosetransporter Typ 2,4
HLA	Human Lymphocyte Antigen
NOD	Non-Obese Diabetisch
CD4,8	Cluster of Differentiation 4,8
MHC	Major Histocompatibility Complex
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	World Health Organisation
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
FPG	Fasting Plasma Glucose
GAD-A	Glutamic Acid Decarboxylase-Antibody
IAA	Insulin Autoantikörper
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
AGE	Advanced Glycation End Product
RAGE	Rezeptor für AGE
PKC	Proteinkinase C
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
DKA	Diabetische Ketoazidose
IE	Internationale Einheit
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
ICT	Intensivierte (konventionelle) Insulintherapie
KE	Kohlenhydrateinheit
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CGM	Continuous Glucose Monitoring
IgE	Immunglobulin E
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
MSC	Mesenchymal Stem Cells
IPC	Insulin Producing Cells
GMP	Good Manufacturing Practice
BMI	Body Mass Index

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 LAGE UND ANATOMIE DES PANKREAS (3)	4
ABB. 2 HISTOLOGISCHER SCHNITT EINER LANGERHANS-INSEL (1)	5
ABB. 3 LYMPHOZYTÄR INFILTRIERT E LÄNGERHANS-INSEL (INSULITIS) (1)	9
ABB. 4 INZIDENZEN VON DIABETES MELLITUS TYP 1 UND TYP 2 VON KINDERN UND JUGENDLICHEN BIS 15 IM ZEITRAUM VON 1999 BIS 2007 (14)	11
ABB. 5 TYPISCHES DIABETISCHES ULCUS AN DER FERSE (23)	16
ABB. 6 PRÄTIBIALE LÄSIONEN DER NECROBIOSIS LIPOIDICA (56)	35
ABB. 7 LIPOATROPHIE AM OBERSCHENKEL EINER 9JÄHRIGEN PATIENTIN MIT CSII (58)	36
ABB. 8 FUNKTIONSWEISE EINES "CLOSED-LOOP"-SYSTEMS	42
ABB. 9 TYPISCHER HBA1C-VERLAUF EINES DIABETIKERS MIT ESSSTÖRUNG (78)	53

Tabellenverzeichnis

TAB. 1: ZELLEN DES INSELORGANS ADAPTIERT NACH ANDERHUBER ET AL. (3)	5
TAB. 2 ANZAHL DER KINDER UNTER INSULINBEHANDLUNG IN ÖSTERREICH IN PROZENT (N = 1.473) (15)	11
TAB. 3 ÜBERSICHT DER GLUKOSEGRENZWERTE DER WHO FÜR DIE DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS NACH ERFOLGTEM OGTT (1)	12
TAB. 4 DEFINITION DER DKA NACH DER AMERIKANISCHEN DIABETESASSOZIATION (6)	16
TAB. 5 AUSWAHL HÄUFIGER HYPOGLYKÄMIESYMPTOME (6)	19
TAB. 6 WIRKPROFILE UNTERSCHIEDLICHER INSULINTYPEN (36)	22
TAB. 7 RICHTWERTE ZUR DURCHFÜHRUNG EINER ICT (35)	28
TAB. 8 VARIANTEN DER PRANDIAL- UND BASALINSULIN KOMBINATION (35)	29
TAB. 9 EINTEILUNG DER PÄDIATRISCHEN DIABETESSCHULUNG (1)	49

1 Einleitung

Die „Zuckerkrankheit“ Diabetes mellitus, wörtlich übersetzt der „honigsüße Durchfluss“, bezeichnet allgemein eine Stoffwechselerkrankung die auf einer Störung der physiologischen Insulinsekretion und -wirkung beruht. Während die Insulinresistenz beim Diabetes mellitus Typ 2 durch ausreichende körperliche Bewegung und einer Diät zurückgedrängt werden kann, endet der Diabetes mellitus Typ 1 ohne Insulintherapie letal (1).

Das Ziel der Insulintherapie ist die dauerhafte Normoglykämie. Dies kann jedoch nur erreicht werden, wenn die Erkrankten ihren Blutglukosespiegel eigenverantwortlich überwachen und sich das Insulin nach Bedarf selbst zuführen. Voraussetzung dafür ist eine gut verständliche Aufklärung über die Krankheit und die Insulinwirkung, sowie eine Schulung in der Applikation und dem Umgang mit den entsprechenden Insulinpräparaten. Die Schulungen und Aufklärungen können bei pädiatrischen Patienten und deren Eltern eine besondere Herausforderung darstellen.

Die vorliegende Arbeit ist eine Literaturrecherche und beschäftigt sich im ersten Teil mit der Krankheit Diabetes mellitus Typ 1, der zugrundeliegenden Pathophysiologie und den verbreiteten akuten und chronischen Komplikationen. Der zweite Teil soll einen Überblick über die verschiedenen Therapieoptionen schaffen, deren jeweilige Vor- und Nachteile darlegen und auf aktuelle Entwicklungen eingehen.

Das Kapitel „Material und Methoden“ dokumentiert die durchgeführte Literaturrecherche.

Abschließend werden in der Diskussion die Schlüsse aus der Literaturrecherche kurz zusammengefasst.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 1 bieten. Während im allgemeinen Teil grundlegende Informationen zur Erkrankung erarbeitet wurden, geht der spezielle Teil auf die aktuell Verwendung findenden therapeutischen Möglichkeiten ein und beleuchtet neue Entwicklungen in der Diabetestherapie.

Die Literaturrecherche erfolgte mit der Datenbank „PubMed“. Es wurden deutsch- und englischsprachige Artikel in diese Arbeit einbezogen. Verwendet wurden (mit einer Ausnahme) nur Artikel, die Angehörigen der Medizinischen Universität Graz im Volltext zur Verfügung stehen. Ergänzende Basisinformationen wurden aus medizinischen Lehrbüchern und statistischen Berichten zitiert. Es wurde darauf geachtet, stets den Publikationen mit dem jüngsten Erscheinungsdatum den Vorzug zu geben, um die Informationen in dieser Arbeit so aktuell wie möglich zu halten.

Die Quellenangabe erfolgte generell am Ende des entsprechenden Absatzes. In Fällen, in denen es aufgrund der Angabe einer speziellen Information aus einer bestimmten Quelle angebracht erschien, wurde die Quelle am Ende des Satzes innerhalb des Absatzes angegeben.

3 Diabetes mellitus Typ 1

3.1 Grundlagen

Diabetes mellitus Typ 1 bezeichnet den absoluten Insulinmangel aufgrund einer autoimmunologischen Zerstörung der B-Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas. Die Krankheit manifestiert sich als chronische Hyperglykämie (2).

3.1.1 Anatomie

Das Pankreas ist ein sekundär retroperitoneal gelegenes Drüsenorgan und wird anatomisch in Caput, Corpus und Cauda pancreatis eingeteilt. Das Caput pancreatis liegt in der Duodenalschlinge und besitzt den Processus uncinatus. Der Organkörper kreuzt die Wirbelsäule transversal auf der Höhe des 1. und 2. Lendenwirbels. Er geht ohne eindeutige makroskopische Begrenzung in die Cauda pancreatis über, die bis zum Milzstiel reicht. Während man beim Pankreaskopf aufgrund des annähernd flachen Querschnitts lediglich eine Facies anterior und posterior beschreibt, ist der Körper im Querschnitt dreieckig und besitzt somit drei Flächen. Die Facies anterior wird durch den vorderen Rand in die Facies anterosuperior und die Facies anteroinferior geteilt. Der Schwanzteil weist wiederum einen ovalen Querschnitt auf, weshalb hier wieder nur Vorder- und Rückfläche beschrieben sind. Die Länge des Pankreas beträgt etwa 14 cm. Es besitzt zwei Ausführungsgänge – den Hauptausführungsgang, Ductus pancreaticus major und den variablen Nebenausführungsgang, Ductus pancreaticus accessorius, die in das Duodenum auf der Papilla duodeni major münden. Die arteriellen Versorgungsäste für das Organ entstammen dem Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vena splenica und die Vena mesenterica superior in die Vena portae. Das Pankreas wird sowohl sympathisch als auch parasympathisch über den Plexus coeliacus innerviert (3).

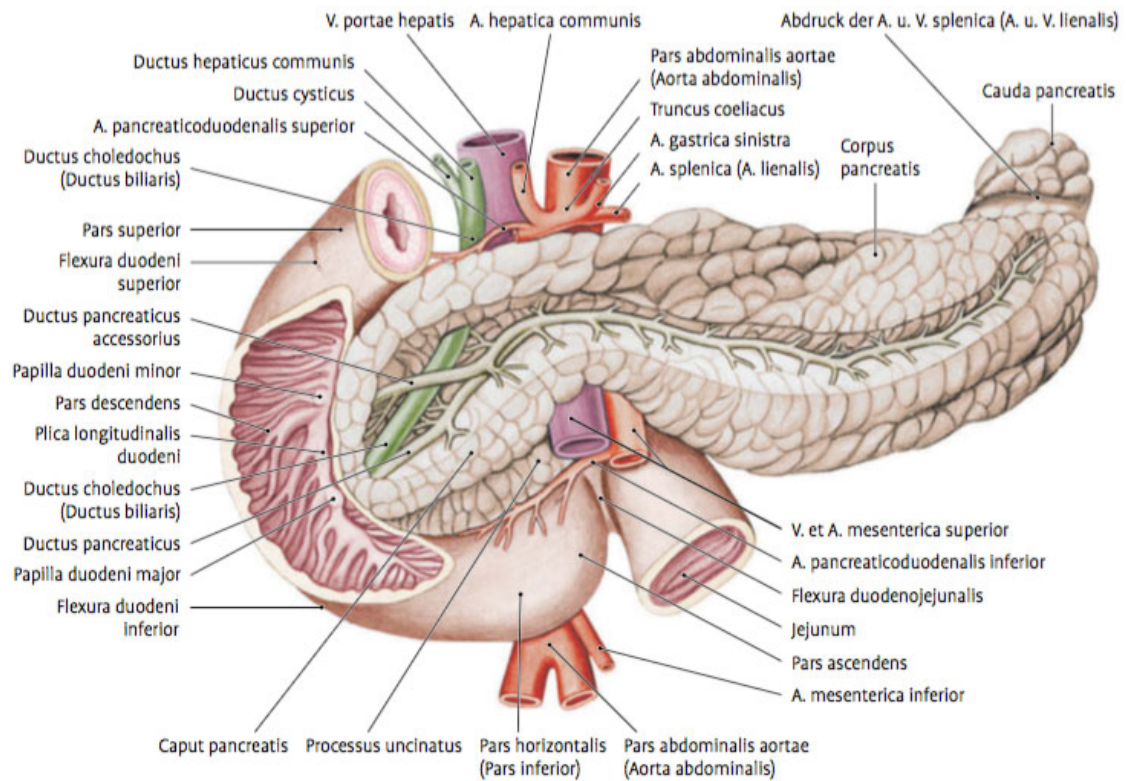


Abb. 1 Lage und Anatomie des Pankreas (3)

In seiner Funktion als Drüse, kann beim Pankreas ein exokriner und ein endokriner Anteil beschrieben werden. Der exokrine Anteil besteht aus den Acini pancreatici, den sekretorischen Endstücken, welche den Schaltstücken aufsitzen, die zu Seitenästen des Ausführungsgangs zusammenlaufen und in ihm münden. Hier werden die Verdauungsenzyme des Pankreas gebildet. Sie sind für die Spaltung von Proteinen (Trypsin), Fetten (Pankreaslipase), Stärke (Pankreasdiastase), Maltose (Maltase) und Milchzucker (Laktase) zuständig (3).

Der endokrine Anteil wird auch als Inselorgan bezeichnet. Es besteht aus den Insulae pancreaticae, den Langerhans-Inseln, die zwischen den Acini liegen.

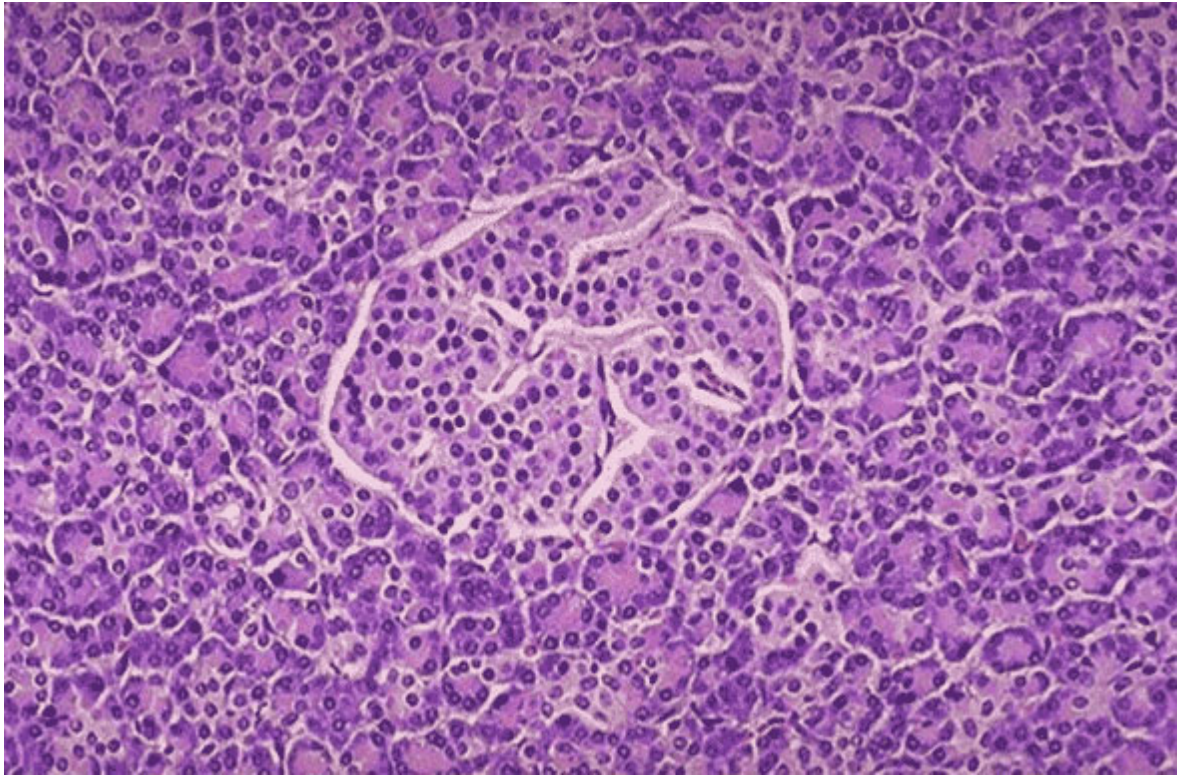


Abb. 2 Histologischer Schnitt einer Langerhans-Insel (1)

Bis zu zwei Millionen der gut kapillarisierten Langerhans-Inseln befinden sich im Pankreas, wovon die meisten in der Cauda zu finden sind. Sie bestehen aus mehreren Zelltypen, wie in Tabelle 1 angeführt (3).

Zelltyp	Anteil	Hormon
A-Zellen	10-20%	Glukagon
B-Zellen	~80%	Insulin
D-Zellen	5%	Somatostatin
PP-Zellen	>2%	PP

Tab. 1: Zellen des Inselorgans adaptiert nach Anderhuber et al. (3)

3.1.2 Physiologie

Das Insulin ist ein Peptidhormon, das aus zwei Untereinheiten, einer α - und einer β -Kette, aufgebaut ist. Es wird aus seiner Vorstufe, dem Proinsulin, gebildet, indem eine Untereinheit (die C-Kette) abgespalten wird.

Die Sekretion des Insulins in das Pfortadersystem wird durch Hyperglykämie stimuliert. In der Membran der B-Zellen befinden sich Kaliumkanäle, welche durch ATP gehemmt werden. Über den GLUT-2 gelangt Glukose insulinunabhängig in die B-Zelle und wird dort vollständig unter ATP-Gewinnung metabolisiert. Durch den hohen ATP-Gehalt sinkt der Kalium-Spiegel, was eine Depolarisation der B-Zelle zur Folge hat. Dadurch öffnen sich spannungsabhängige Calcium-Kanäle. Calcium kann in die Zelle einströmen und bewirkt die Exozytose des Insulins (4).

Wichtig für die Stoffwechselerkrankung ist vor allem die zelluläre Wirkung des Hormons, welche die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt. Insulin stimuliert den Einbau von GLUT-4 in die Zellmembran von Fett- und Skelettmuskelzellen. (Hepatozyten nehmen Glukose überwiegend über den GLUT-2 auf.) Diese Transporter sind intrazellulär in Vesikeln gespeichert und haben eine hohe Glukoseaffinität, was nach ihrem Einbau zu einem Abfall des Blutglukosespiegels innerhalb einiger Minuten führt. In der Skelettmuskulatur und der Leber fördert Insulin, durch das gesteigerte Glukoseangebot und Veränderung der Aktivität von Schlüsselenzymen, die Glykolyse und die Synthese von Glykogen. Die Glykogenolyse und die Glukoneogenese (in der Leber) werden inhibiert. Im Fettgewebe und der Leber stimuliert Insulin die Fettsäuresynthese und inhibiert den Abbau von Fettsäuren (4).

3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 1 ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die multifaktorielle Genese schließt eine genetische Komponente und Umweltfaktoren mit ein, die zur immunmedierten Zerstörung der B-Zellen des Pankreas führen (1).

3.2.1 Genetik

Die genetischen Determinanten, die verdächtigt werden, bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 eine besondere Rolle zu spielen, sind Objekt intensiver Forschung. Über 50 Allele, die das Erkrankungsrisiko steigern, konnten bereits identifiziert werden (5). Diese wurden unter anderem mit Genvarianten anderer Autoimmunerkrankungen verglichen. Dadurch konnte gezeigt werden, dass das Risiko an weiteren Autoimmunkrankheiten zu erkranken für Typ 1 Diabetikern deutlich erhöht ist (5).

Die bedeutsamsten genetischen Marker sind die HLA-Merkmale, welche auf dem Chromosom 6 kodiert sind und wesentlich für die Prägung des Immunsystems sind. Mit einer HLA-Typisierung kann eine Person aus einer Familie mit gehäuftem Auftreten der Erkrankung auf die Risikomerkmale HLA-DR3-DQ2 und HLA-DR4-DQ8, welche sich bei etwa 90% der Diabetes mellitus Typ 1 Patienten nachweisen lassen, untersucht werden. Das Ergebnis dieser Untersuchung ermöglicht eine Aussage über das individuelle Erkrankungsrisiko der Person (1,6).

Zwillingsstudien lassen auf eine genetische Prädisposition mit geringer Penetranz schließen. Durch Einflüsse der Umwelt kann letztlich der Ausbruch der Krankheit ausgelöst werden (1).

3.2.2 Umweltfaktoren

In der Literatur sind mehrere Beobachtungen beschrieben, die den Schluss zulassen, dass Umwelteinflüsse für die Diabetes-Entstehung mitverantwortlich sind. Zum einen ist die Konkordanz für eineiige Zwillinge viel niedriger, als man sie bei einer ausschließlich genetischen Ursache erwarten würde. Zum anderen zeigen epidemiologische Untersuchungen, dass das Erkrankungsrisiko geographisch unterschiedlich gestreut ist und sich bei Migration einer Population der Inzidenz der neuen Region angleicht (1).

Beim wahrscheinlich wichtigsten Umweltfaktor handelt es sich um Virusinfektionen. Beispielsweise ist eine Coxsackie-B4-Infektion signifikant mit dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert (7). Weitere Viren, welche die Erkrankung auslösen

oder ihre Entstehung beschleunigen können, sind das Rotavirus, das Cytomegalievirus, Enteroviren, Influenza A, das Rubella-Virus und Mumps-auslösenden Viren aus der Paramyxoviridae-Familie (8). Es gibt mehrere Vorstellungen davon, wie die Virusinfektionen zur Zerstörung der B-Zellen führen. Einerseits präsentieren infizierte B-Zellen Antigene, die zur autoimmunologischen Zerstörung führen. Andererseits können Viren und B-Zellen über „molekulare Mimikry“ ähnliche Antigene exprimieren, wodurch die körpereigenen Zellen vom Immunsystem als „fremd“ erkannt werden (1). Bakterielle Infektionen werden in diesem Zusammenhang seltener diskutiert, können aber als Ursache von Pankreasläsionen nicht ausgeschlossen werden (9).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Kinder, die mithilfe einer Sectio geboren werden, einem erhöhten Erkrankungsrisiko ausgesetzt sind. Diese Kinder haben ein verändertes Mikrobiom und zeigen veränderte Immunreaktionen, was mit der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert ist (10).

Auch scheinen diätologische Faktoren, wie Kuhmilchproteine, Vitamin-D-Mangel und Gluten zur Entstehung der Krankheit beizutragen. Bei Säuglingen mit kürzerer Stilldauer und früher Umgewöhnung auf Kuhmilch wurde ein höheres Risiko für die Diabetesentstehung beobachtet. Auch die frühe Cerealienexposition ist mit einem erhöhten Risiko für die Inselzellautoimmunität assoziiert (9). Vitamin-D wurde aufgrund seiner immunregulatorischen Rolle als möglicher protektiver Faktor untersucht. Kinder und Jugendliche die an Diabetes mellitus Typ 1 erkranken, leiden häufig unter Vitamin-D-Mangel. Allerdings gibt es kaum Studien, die eine Effektivität von Vitamin-D-Supplementierung als Krankheitsprävention nachweisen (9).

Toxine und Chemikalien können an der Aktivierung der autoimmunologischen Zerstörung der B-Zellen bei genetisch veranlagten Individuen beteiligt sein. Nitrate, Nitrite und Nitrosamine im Trinkwasser und in der Nahrung weisen eine Assoziation mit Diabetes mellitus Typ 1 auf (9).

Psychische Einflüsse und Belastungen, welche die Ausschüttung von Stresshormonen bedingen, können ebenfalls an der Manifestation der Erkrankung beteiligt sein (1).

3.2.3 Entstehung des Diabetes mellitus Typ 1

In der Pathogenese werden zwei Stadien unterschieden. In der Phase des Prädiabetes kommt es zur Insulitis, also einer Leukozyteninfiltration des Inselorgans. In der Phase des manifesten Diabetes ist der Großteil der B-Zellen zerstört und es kann nicht mehr ausreichend Insulin produziert werden, was eine Dysregulation des Blutzuckerspiegels zur Folge hat – die Hyperglykämie stellt sich ein.

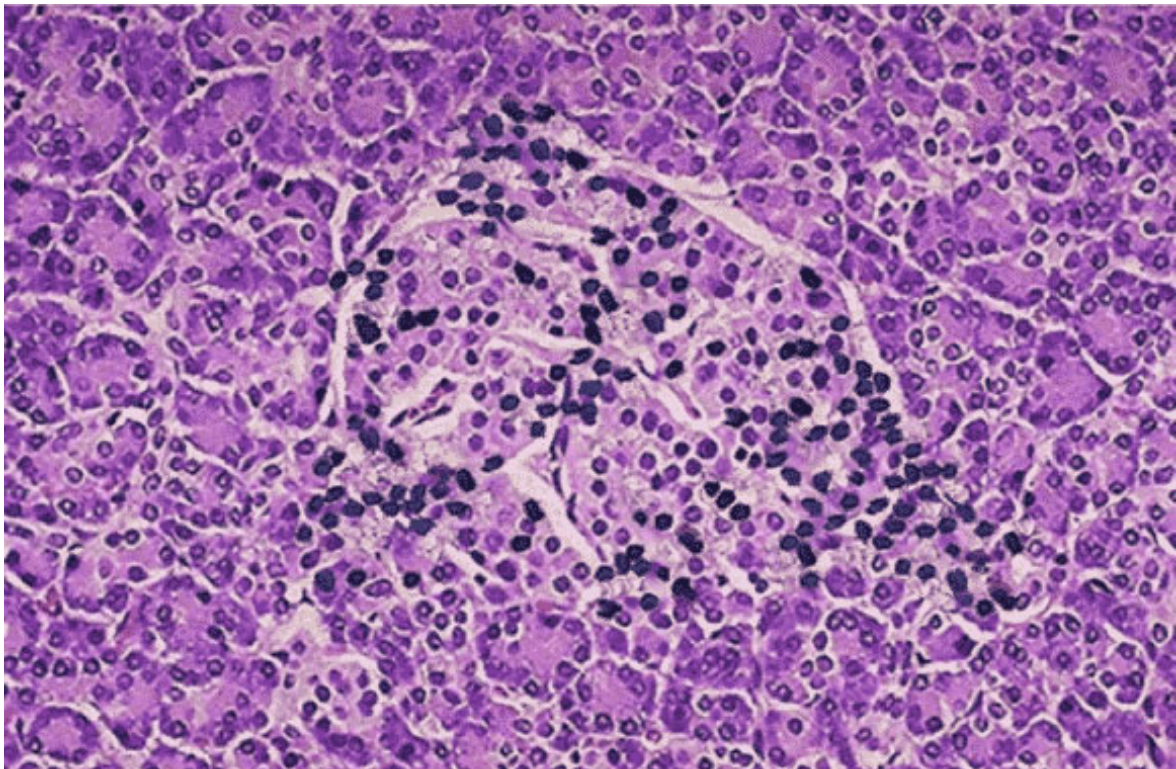


Abb. 3 Lymphozytär infiltrierte Langershans-Insel (Insulitis) (1)

Die zellulären Vorgänge der Pathogenese wurden im Tiermodell an NOD-Mäusen untersucht. Derzeitige Hypothesen bezüglich des humanen Diabetes mellitus Typ 1 stützen sich auf diese Untersuchungen. Im Rahmen der Krankheitsentwicklung kommt es zur T-Lymphozyten-vermittelten Apoptose der Inselzellen. Die Entstehung eines Diabetes bei athymischen NOD-Mäusen oder NOD-Mäusen mit einer verminderten Anzahl von T-Lymphozyten konnte nicht nachgewiesen werden (11). An der Insulitis sind CD4-positive Lymphozyten beteiligt, welche mit Antigenen, die von antigenpräsentierenden Zellen über den MHC-Klasse-II-Komplex präsentiert werden, reagieren. Die CD8-positiven Lymphozyten werden über Präsentationen des MHC-Klasse-I-Komplexes aktiviert. Die Insulitis beginnt, wenn das B-Zellantigen von antigenpräsentierenden Zellen in

pankreatischen Lymphknoten präsentiert wird. Dadurch werden die zirkulierenden T-Lymphozyten aktiviert, was ihre Migration in das Gewebe des Inselorgans ermöglicht. Über die Produktion von Zytokinen (TNF-alpha, Lymphotoxin, Interferon gamma) induzieren die aktivierten T-Lymphozyten die Apoptose der B-Zellen (1).

3.3 Epidemiologie

Diabetes mellitus betrifft etwa 382 Millionen Menschen weltweit, wobei auf Diabetes mellitus Typ 1 nur etwa 10% der Diabeteserkrankungen entfallen (12). Die Inzidenz ist jedoch für beide Typen steigend. Ein Auftreten der Erkrankung im ersten Lebensjahr ist extrem selten. Eine Geschlechterhäufung ist nicht feststellbar, wohl aber ist die Prävalenz der Erkrankung regional stark unterschiedlich. Aufgrund der Häufung in Finnland und Schweden wurde früher von einem europäischen Nord-Süd-Gefälle des Diabetes mellitus Typ 1 ausgegangen. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit epidemiologischer Daten wurde von dieser These allerdings wieder abgewichen, da die Inzidenz in Irland beispielsweise sehr niedrig ist, während Sardinien eine sehr hohe Inzidenz aufweist (13).

3.3.1 Situation in Österreich

In Österreich werden die Diabetesdiagnosen von Kindern und Jugendlichen unter 15 im Diabetes Inzidenz Register erfasst. Mit diesen Daten konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 1 vom Jahr 1999 bis 2007 von 12.0/100.000 auf 18.4/100.000 gestiegen ist. Anders als in Asien, Nordamerika und Australien stieg die Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 in Österreich im untersuchten Zeitraum für Kinder und Jugendliche nicht an (14).

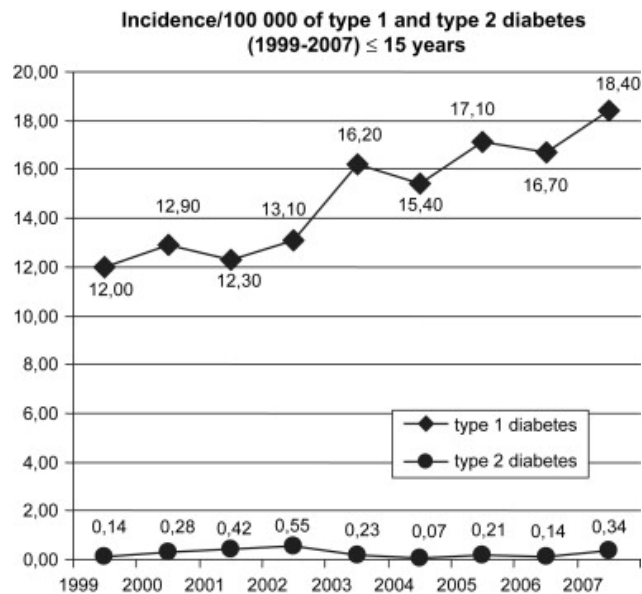


Abb. 4 Inzidenzen von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 von Kindern und Jugendlichen bis 15 im Zeitraum von 1999 bis 2007 (14)

Eine tabellarische Darstellung der vorhandenen Daten über 0 bis 14-Jährige unter Insulinbehandlung in Österreich nach Bundesländern, zeigt keine bedeutsamen Unterschiede in der Verteilung nach Region oder Geschlecht (15). (Tabelle 2)

0 bis 14-Jährige unter Insulinbehandlung	Gesamt	Männlich	Weiblich
Burgenland	0,15	0,15	0,16
Kärnten	0,14	0,16	0,11
Tirol	0,14	0,15	0,13
Oberösterreich	0,13	0,13	0,12
Niederösterreich	0,13	0,13	0,12
Salzburg	0,12	0,13	0,11
Wien	0,12	0,12	0,11
Vorarlberg	0,12	0,15	0,09
Steiermark	0,12	0,13	0,12
Österreich	0,13	0,13	0,12

Tab. 2 Anzahl der Kinder unter Insulinbehandlung in Österreich in Prozent (n = 1.473) (15)

3.4 Diagnostik

Die klassischen klinischen Symptome des Diabetes mellitus sind Polydipsie, Polyurie, Exsikkosezeichen, rezidivierende Infektionen und Gewichtsverlust. Ebenso sind die typischen metabolischen Veränderungen wie Hyperglykämie ($>200\text{mg/dl}$) und Glukosurie ($>1\text{g/dl}$) zu beobachten. Es kann zusätzlich eine Ketonurie bestehen (1). Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 präsentieren sich fast immer mit diesen Symptomen. In unsicheren Fällen (die Symptomatik präsentiert sich nicht im erwarteten Ausmaß, die Messung des Blutglukosespiegels ergab jedoch einen Wert $> 200\text{mg/dl}$) empfiehlt die WHO einen FPG-Test und/oder einen oGTT. Beim FPG-Test wird nach mindestens 8 Stunden Nüchternheit über Nacht der Plasmaglukosespiegel erhoben, der unter 126mg/dl liegen muss um einen manifesten Diabetes mellitus auszuschließen. Beim oGTT wird $1,75\text{g}$ Glukose pro Kilogramm Körpergewicht oral verabreicht (maximal 75g), gefolgt von einer Messung des Plasmaglukosespiegels unmittelbar, eine und zwei Stunden nach der Verabreichung. Der 2h-Wert liegt beim manifesten Diabetes mellitus über 200mg/dl . In den allermeisten Fällen ist ein oGTT bei Kindern und Jugendlichen allerdings nicht notwendig, da sich die Patienten in der Regel mit eindeutigen Symptomen präsentieren. Weitere Diagnosemöglichkeiten umfassen die Bestimmung von B-Zellautoantikörper-Markern (GAD-A, IA-2A, IAA) und die Messung der HbA1c-Konzentration (1,16).

Nüchtern		2h-Wert
Plasmaglukosespiegel	Blutglukosespiegel	Plasmaglukosespiegel
$>126\text{ mg/dl}$	$>110\text{ mg/dl}$	$>200\text{ mg/dl}$
$>7,0\text{ mmol/l}$	$>6,1\text{ mmol/l}$	$>11,1\text{ mmol/l}$

Tab. 3 Übersicht der Glukosegrenzwerte der WHO für die Diagnose des Diabetes mellitus nach erfolgtem oGTT (1)

4 Komplikationen

Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 1 um eine chronische Erkrankung handelt, sind akute Komplikationen von diabetischen Spätfolgen zu unterscheiden. In beiden Fällen ist die wesentliche Präventivmaßnahme eine gute, am HbA1c-Wert orientierte Stoffwechseleinstellung, also eine adäquat durchgeführte, den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasste, Insulintherapie (17). Akute Komplikationen sind die Folgen schwerer, meist hypoglykämischer Stoffwechselentgleisungen. Die diabetischen Spätfolgen manifestieren sich typisch am Gefäßsystem (mikro- und makrovaskuläre Schäden), den Augen, Nieren, peripheren Nerven und dem Herz. Charakteristisch für Diabetes mellitus sind dabei die Läsionen der Retina, die diabetische Nephropathie und Neuropathie, also die Komplikationen, die durch die Schädigung der Kapillaren verursacht werden. Die makrovaskulären, atherosklerotischen Veränderungen der mittleren und großen Gefäße sind morphologisch nicht von den Veränderungen zu unterscheiden, wie man sie auch bei Nichtdiabetikern findet (18).

4.1 Spätfolgen

4.1.1 Pathophysiologie diabetischer Spätfolgen

Dass der Zustand chronischer Hyperglykämie und sein Ausmaß für das Auftreten diabetischer Spätschäden verantwortlich ist, konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden (17,19). Pathophysiologisch wurden mehrere Mechanismen beschrieben, welche die schädliche Wirkung der Hyperglykämie erklären.

Die Bildung von Advanced Glycation End Products (AGE) ist im Rahmen der Entstehung von Läsionen durch chronische Hyperglykämie besonders wichtig. AGE sind zwar auch bei Personen höheren Alters nachweisbar, entstehen bei Diabetikern durch den hohen Blutglukosespiegel jedoch verstärkt. Glukose bindet dabei an freie Aminogruppen von Proteinen, die durch die folgende, irreversible Amadori-Umlagerung zu AGE werden. Diese können an membranständige Rezeptoren binden, was zu Kollageneinlagerungen in der Basalmembran von Gefäßen führt. Diese unphysiologischen Kollagene sind proteolytisch schwerer abbaubar. Durch Bindung an den Rezeptor für AGE (RAGE) wird

die Expression von Zytokinen stimuliert, die ihrerseits an der Entstehung von Spätschäden beteiligt sind (18,20).

Ein weiterer Effekt der Hyperglykämie ist die Stimulation der Diacylglycerin-Bildung, eine Verbindung die an der Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) beteiligt ist. PKC fördert die Kollagensynthese und die Bildung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie VEGF und ist so durch die resultierenden mikrovaskulären Effekte an der Entstehung der diabetischen Nephropathie und der proliferativen Retinopathie beteiligt (18,20).

In hyperglykämischen Episoden findet auch der chemische Polyol-Weg vermehrt statt. Glukose wird durch die Aldosereduktase intrazellulär zu Sorbit reduziert, ein Polyalkohol für den die Zellmembran nicht permeabel ist, was die zelluläre Osmoregulation stört und so zu einer Schwellung der Zellen führt. Dieser Mechanismus ist auch für die Entstehung des diabetischen Katarakts verantwortlich. Sorbit häuft sich in der Linse an, Wassereinlagerungen folgen und führen zur Trübung (20).

4.1.2 Makroangiopathie

Die Makroangiopathie beim Diabetes mellitus hat unterschiedliche Ausprägungen und korreliert mit der Krankheitsdauer. Bei der pAVK reicht die Manifestation von der Claudicatio intermittens bis hin zum Gangrän. Die Zerebralsklerose kann zu zerebraler Apoplexie führen. Atherosklerotische Veränderungen in den Koronararterien erhöhen das Entstehungsrisiko eines Myokardinfarkts und der koronaren Herzkrankheit. Letztere ist bei vorhandener autonomer Neuropathie oftmals asymptomatisch. Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 leiden jedoch so gut wie nie an Makroangiopathien (21).

4.1.3 Retinopathie

Die Mikroangiopathie bedingt die Entstehung der diabetestypischen Retinopathie, Makulopathie und Nephropathie. Die Retinopathie ist beim Diabetiker lange Zeit asymptomatisch und präsentiert sich im fortgeschrittenen Stadium klinisch mit Visusausfällen, Schleiersehen und dem Verlust der Sehschärfe. Die diabetische Makulopathie unterscheidet das fokale Makulaödem, das umschriebene Ödemzonen,

intraretinale Hämorrhagien und harte Exsudate aufweist. Das diffuse Makulaödem ist nicht umschrieben und lässt harte Exsudate am gesamten hinteren Augenpol erkennen, was sich deutlich auf den Visus des Patienten auswirkt. Letztlich beschreibt die ischämische Makulopathie einen starken Perfusionsausfall mit schlechter Visusprognose. Die diabetische Nephropathie reicht von nahezu asymptomatischen und reversiblen Stadien bis zur irreversiblen Niereninsuffizienz, mit erhöhten Serum-Kreatinin, verminderter glomerulärer Filtrationsrate und Hypertonie (18,21).

4.1.4 Neuropathie

Die Neuropathie führt zuerst zu einer Läsion der dünnen Nerven und einer Störung des Temperaturempfindens und der Tiefensensibilität. Bei der peripheren diabetischen Neuropathie kann es zu Parästhesien, Hyperästhesien, Hypästhesien, stechenden Schmerzen, Gangstörungen und Gelenkschäden kommen. Die autonome diabetische Neuropathie betrifft den Gastrointestinaltrakt (Gastroparese, verlangsamte Magenentleerung, Ösophagusatonie, Obstipation), das kardiovaskuläre System (Herzrhythmusstörungen), die Hormonregulation, den Pupillenreflex, das urogenitale System und den Bewegungsapparat. Ebenso kann es zu erektilen Dysfunktionen kommen (21).

Das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie, oft auch in Begleitung einer pAVK, kann zur Entstehung des diabetischen Fußsyndroms führen. Ungefähr 15% aller (erwachsenen) Diabetiker sind von dieser Komplikation betroffen und sie ist der häufigste Grund für die stationäre Aufnahme bei dieser Erkrankung (22). Durch die herabgesetzte Perfusion kommt es zur Ischämie des Fußes und in weiterer Folge zu Ulzerationen mit hoher Infektionsgefahr und daraus resultierenden Wundheilungsstörungen. In über 60% der Fälle folgt die Durchführung einer Majoramputation (Amputation über dem Sprunggelenk) (23).



Abb. 5 Typisches diabetisches Ulcus an der Ferse (23)

Beim Bild des Charcot-Fußes kommt es zum Bruch der knöchernen Fußwölbung. Dies kann vom Betroffenen wochenlang, aufgrund der durch die Neuropathie herabgesetzten Sensorik, unbemerkt bleiben (21).

4.2 Akute Komplikationen

4.2.1 Diabetische Ketoazidose

Die metabolische Azidose kann einerseits durch einen Verlust von Basen (Bikarbonat) über die Nieren oder den Gastrointestinaltrakt entstehen. Andererseits kann sie durch eine unphysiologische Akkumulation oder Überproduktion von Säuren entstehen, wie es bei der diabetischen Ketoazidose (DKA) der Fall ist. Sobald die Kapazitäten der kompensatorischen Puffermechanismen des Körpers überschritten sind, kommt es zum Abfall des Blut-pH-Werts unter 7,35 (24).

Die DKA ist nach Kriterien der amerikanischen Diabetesassoziation (ADA) definiert:

Blutglukosespiegel	pH (arteriell)	pH (venös)	Serumbikarbonat	Ketonurie/ Ketonämie
> 250 mg/dl (>13,9 mmol/l)	< 7,35	< 7,3	< 15 meq/l	+

Tab. 4 Definition der DKA nach der amerikanischen Diabetesassoziation (6)

Ursache der DKA ist der absolute oder relative Insulinmangel. Der relative Insulinmangel als Ursache für eine ketoazidotische Stoffwechselentgleisung ist aber vergleichsweise selten. Es handelt sich bei der DKA um eine typische Akutkomplikation (Entstehung innerhalb von 24 bis 36 Stunden) des Diabetes mellitus Typ 1 (25).

Durch den Insulinmangel und die verstärkte Glukagonwirkung werden vermehrt Fettsäuren aus dem Fettgewebe freigesetzt (Lipolyse), welche sowohl oxidiert, als auch in der Leber für die Ketonkörpersynthese herangezogen werden. Unter physiologischen Bedingungen dürften diese metabolischen Prozesse bei Hyperglykämie nicht stattfinden. Da durch das fehlende Insulin die Glukose jedoch nicht in die Zellen aufgenommen werden kann, ist dieser katabole Stoffwechselweg möglich und Azeton, Azetessigsäure und beta-Hydroxybuttersäure werden gebildet. Diese Ketonkörper sind starke Säuren und führen zu einer Wasserstoffbelastung des Organismus. Es entsteht eine metabolische Azidose (13). Die respiratorische Kompensation (Abatmung von Kohlenstoffdioxid) erfolgt in Form der Kußmaul-Atmung, die durch stark erhöhte Atemfrequenz (Hyperventilation) und vom typischen Azetongeruch der Ausatemluft gekennzeichnet ist. Die Gefahr der DKA ist die Entstehung einer Exsikkose aufgrund von gesteigerter (osmotischer) Diurese und die Entwicklung eines Coma diabeticum, das unbehandelt letal ist (6). Häufigste Todesursache im Rahmen einer DKA ist jedoch die zerebrale Krise (1).

Die Therapie der DKA besteht in einem Ausgleich der Exsikkose durch Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und später einer Insulingabe, die im Therapieschema vom Kaliumspiegel abhängig ist.

Kinder mit schlechter Stoffwechseleinstellung (höherem HbA1c-Wert) sind von der diabetischen Ketoazidose häufiger betroffen, als Kinder mit guter Stoffwechselkontrolle. Die Hauptursache für die DKA liegt in einer unzureichenden Compliance bei der Insulintherapie (13).

4.2.1.1 Coma diabeticum

Bis zur Einführung der Insulintherapie 1922/23 war das Coma diabeticum die unvermeidbare Todesursache von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Heute kann

dieser Zustand durch die gewissenhafte Stoffwechselselbstkontrolle vermieden werden. Das Coma diabeticum entsteht beim Diabetiker mit Typ 1 aus einer ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung. Beim Diabetiker mit Typ 2 handelt es sich meist um ein hyperosmolares, nicht-ketotisches Koma. Die DKA führt ohne therapeutische Intervention zu einem hypovolämischen Schock und Komplikationen wie akuter Niereninsuffizienz, Myokardinfarkten und Thrombosen. Es folgen zerebrale Symptome in Form von Bewusstseinseintrübungen bis hin zum Koma aufgrund einer Hirnexsikkose (18).

4.2.1.2 Zerebrale Krise

Die zerebrale Krise hat die größte Mortalität der ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung und entsteht durch deren Behandlung, meist 4 bis 12 Stunden nach deren Beginn. Bei diesem Vorfall sind klinisch die typischen Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen, zunehmende Bewusstseinseintrübung bis hin zum Bewusstseinsverlust, Krampfanfällen, Bradykardie und Hypertonie) zu beobachten. Während der Behandlung ändern sich die Konzentrationen osmotisch aktiver, organischer Substanzen in den Neuronen, was der Exsikkose des Gehirns beim Coma diabeticum entgegen wirken soll. Wenn nun im Rahmen der Flüssigkeitsinfusionen zu große Mengen an Volumen angeboten werden, kommt es zum Wassereintritt in die Neuronen und damit zur Entstehung eines Gehirnödems (1).

4.2.2 Hypoglykämie

Für die Grenze zwischen Normoglykämie und Hypoglykämie gibt es mehrere Definitionen. Traditionell wird von Hypoglykämie ab einem Blutglukosespiegel von unter 50 mg/dl gesprochen. Die neue Definition orientiert sich am Beginn der hormonellen Gegenregulation bei Nichtdiabetikern, was Werten von 65 mg/dl bis 70 mg/dl entspricht (26).

Der stoffwechselgesunde Nichtdiabetiker ist vor der Entwicklung einer schweren Hypoglykämie durch drei Regulationsmechanismen geschützt, die beim Absinken des Blutglukosespiegels wirksam werden. Erstens sinkt mit dem Abfall des Blutglukosespiegels auch die endogene Insulinsekretion, was bei therapeutisch injiziertem

Insulin nicht geschieht. Zweitens ist auch die Sekretion von Glukagon, dem physiologischen Antagonisten des Insulins, durch die A-Zellen beim Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Fall einer Hypoglykämie gestört. Drittens findet die gegenregulatorische Adrenalinsekretion beim Diabetiker ebenfalls nur abgeschwächt statt. Die Ursachen des bedrohlichen Abfalls des Blutglukosespiegels sind die Insulinüberdosierung, eine nicht ausreichende Aufnahme von Kohlenhydraten nach Insulininjektion und auch intensive körperliche Belastung im Rahmen von sportlichen Aktivitäten (1,26).

Die Symptomatik der Hypoglykämie ist individuell verschieden und tritt bei den Betroffenen auch nicht bei einheitlichen Grenzwerten auf.

Adrenerge Symptome	Zerebrale Symptome	Kardiale Symptome
Tachykardie	Angst	Herzrhythmusstörungen
Mydriasis	Verwirrtheit und Desorientiertheit	
Aggressivität	Bewusstseinseintrübungen	
Schweißausbrüche	Krämpfe	
Heißhungerattacken	Sprach- und Sehstörungen	

Tab. 5 Auswahl häufiger Hypoglykämiesymptome adaptiert nach Hien et al. (6)

Bedeutend für die unmittelbaren Auswirkungen der Hypoglykämie sind die Schwere und die Dauer. Der Zustand kann bis zum hypoglykämischen Koma führen oder letal enden. Der für den Tod der insulintherapiebedürftigen Patienten verantwortliche Mechanismus ist allerdings unklar. Unter Verdacht stehen die Schädigung der glukoseabhängigen Neuronen im Gehirn, Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen (siehe Kapitel „Dead-in-Bed“-Syndrom) (27,28).

Ziel der Therapie einer Hypoglykämie ist die Wiederherstellung einer Normoglykämie, also das Anheben des Blutglukosespiegels. Während bei der leichten Hypoglykämie die perorale Behandlung möglich ist, kann die seltenere schwere Hypoglykämie eine parenterale Glukoseinfusion erfordern (28). Im akuten Notfall ohne venösen Zugang kann

Glukagon intramuskulär appliziert werden, was durch die Anregung der Glykogenolyse und der Glukoneogenese den Blutglukosespiegel innerhalb weniger Minuten ansteigen lässt (29).

4.3 *Dead-in-Bed Syndrom*

Das Risiko für den unerwarteten, nächtlichen Tod wird bei Patienten mit Diabetes etwa zehn Mal höher geschätzt, als in nichtdiabetischen Populationen. Das „Dead-in-Bed“ Syndrom ist für 6% aller Todesfälle von Diabetikern mit Typ 1 unter dem 40. Lebensjahr verantwortlich, wobei Kleinkinder praktisch nie betroffen sind (30). Charakteristisch für das Syndrom sind unauffällige Autopsien, in denen keine eindeutige Todesursache festgestellt werden kann. Als wahrscheinlichste Ursache wird Hypoglykämie vermutet, die allerdings auch mehrmals ausgeschlossen werden konnte (31). In einigen Fällen wurde das autosomal-dominant vererbte Brugada Syndrom in molekulargenetischen Untersuchungen post mortem diagnostiziert, welches seitdem ebenfalls mit dem „Dead-in-Bed“ Syndrom assoziiert ist. Es handelt sich bei diesem Syndrom um eine Kardiomyopathie, die sich durch eine Fehlregulation des Ionentransports im Herzmuskel auszeichnet (32).

4.4 *Somogyi-Effekt und Dawn-Phänomen*

Beim Somogyi-Effekt kommt es nach nächtlicher und meist asymptomatischer Hypoglykämie zu morgendlicher Hyperglykämie. Der Effekt kann jedoch auch untertags auftreten. Grund ist die Sekretion von Somatotropin, welches gegenregulatorisch die Insulinsensitivität herabsetzt und die Glukoneogenese anregt. Um den Effekt zu vermeiden, sollte die Dosis des verwendeten Verzögerungsinsulins angepasst, oder eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit eingenommen werden (1,6).

Das Dawn-Phänomen ist die Konsequenz der erhöhten Wachstumshormonkonzentration, die physiologisch nach dem Einschlafen entsteht, was zu einer relativen Insulinresistenz führt. Auch hier ist die Folge eine Hyperglykämie. Man spricht allerdings nur dann vom Dawn-Phänomen, wenn zuvor keine nächtliche Hypoglykämie feststellbar war oder das verwendete Insulin eine zu kurze Wirkungsdauer aufweist, also nächtlich ein Insulinmangel entsteht (6).

Bei Kindern und Jugendlichen, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, sind morgendliche Hyperglykämien am Häufigsten durch das Dawn-Phänomen bedingt (1).

5 Insulintypen

Für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 wurden anfänglich sowohl Humaninsulin als auch tierisches Insulin (von Rindern und Schweinen) verwendet. Obwohl die Stoffwechselkontrolle mit beiden Typen gleich gut erreicht werden konnten, verwendet man heute kein tierisches Insulin mehr, da Antikörperbildungen mit den daraus resultierenden Hypersensitivitätsreaktionen bei der Applikation auftraten (33,34).

Humaninsulin wird industriell biosynthetisch mit gentechnologischen Verfahren hergestellt und seine Potenz den Blutglukosespiegel zu senken in internationalen Einheiten (IE) angegeben. Definiert wurde die IE vom „Public Health Committee of the League of Nations“. Demnach handelt es sich bei einer IE um die Insulinmenge, die den Blutglukosespiegel eines Kaninchens zwischen 2 und 2,5 kg Körpergewicht, das seit einem Tag nüchtern ist, auf den 1h-Wert von 50 mg/dl und den 2h-Wert von 40 mg/dl senkt (35).

Um die Kontrolle der Patienten über ihren Blutglukosespiegel zu maximieren und die physiologische Insulinsekretion so gut wie möglich zu imitieren, werden für die Diabetestherapie zusätzlich zum „Normalinsulin“ eigens entwickelte Insulinanaloga verwendet. Das als Verzögerungsinsulin verwendete NPH-Insulin zeigt seine Hauptwirkung noch einige Stunden nach der Applikation. Kurzwirksame Insulinpräparate bringen den Vorteil des raschen Wirkungseintritts mit sich, die Wirkdauer ist jedoch begrenzt.

Insulintyp	Wirkungseintritt	Wirkmaximum	Wirkdauer
Normalinsulin	15-30 min	1-4 h	6-8 h
Verzögerungsinsulin	1,5-2 h	5-8 h	12-16 h
Kurzwirksame Insulinanaloga	3-5 min	1-2 h	3-5 h
Langwirksame Insulinanaloga	2 h	kontinuierlich	20-24 h

Tab. 6 Wirkprofile unterschiedlicher Insulintypen (36)

5.1 Kurzwirksame Insulinanaloga

Die kurzwirksamen Insulinanaloga erreichen innerhalb weniger Minuten nach der Injektion ihre maximale Konzentration im Plasma und damit ihr Wirkmaximum. Sie werden eingesetzt, um die endogene Insulinsekretion im stoffwechselgesunden Organismus nachzuahmen und um den prandialen Insulinbedarf zu decken. Die erhältlichen Präparate sind Insulin Lispro (Humalog®), Insulin Aspart (NovoRapid®) und Insulin Glulisin (Apidra®) (37).

5.2 Normalinsulin

Normalinsulin (oder Altinsulin) wirkt 15-30 Minuten nach der subkutanen Injektion. Die Hauptwirkung wird im Zeitraum zwischen einer und vier Stunden nach der Injektion erreicht. Dieser Zeitraum ist aber zum Teil auch von der Dosis abhängig. Je höher die verabreichte Dosis, desto länger hält das Wirkmaximum an und desto später tritt es ein. Die Besonderheit des Normalinsulins ist, dass eine intravenöse Applikation möglich ist. Dies ist bei der Behandlung der DKA von Bedeutung. Die erhältlichen Präparate sind Actrapid®, Insuman rapid® und Huminsulin ‚Lilly‘ normal® (35).

5.3 NPH-Insulin

Das NPH (Neutrales Protamin Hagedorn)-Insulin besitzt einen verzögerten Wirkungseintritt mit einer Hauptwirkung im Zeitraum zwischen fünf und acht Stunden. Auch hier sind das Wirkmaximum und die Dauer der Wirkung von der applizierten Dosis abhängig. Die Wirkung hält keinen vollen Tag an und ist zusätzlich individuell (von Patient zu Patient) variabel. NPH-Insulin kann mit Normalinsulin nach Belieben gemischt werden. Patienten können fertige Mischpräparate verwenden oder eigenständig, also unmittelbar vor der Injektion, mischen. Die Handelspräparate sind Insulatard®, Insuman basal® und Huminsulin ‚Lilly‘ basal® (38).

5.4 Langwirksame Insulinanaloga

Langwirksame Insulinanaloga zeigen eine konstante und langanhaltende Wirkung bis zu einem Tag. Sie finden Verwendung in der Deckung des basalen Insulinbedarfs. Die Präparate sind Insulin Glargine (Lantus®), Insulin Detemir (Levemir®) und Insulin Degludec (Tresiba®). Sie bieten im Vergleich zum NPH-Insulin den Vorteil, der geringeren individuellen Wirkungsvarianz und der noch länger anhaltenden Wirkung (35,37).

6 Therapieoptionen

6.1 Anfängliche Therapieversuche

Vor der Einführung der Insulintherapie 1922 wurden Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Diäten behandelt. Diese wiesen einen hohen Fett- und Proteingehalt auf und waren kohlenhydratarm. Ebenso wurden Hungerbehandlungen versucht, die jedoch schnell tödlich endeten. Selbst als das Insulin eingeführt wurde, waren die Mediziner bemüht, solange als möglich mit der alleinigen Ernährungstherapie auszukommen und die Insulinverabreichung zu verzögern. Anfänglich stellte die Normierung von Insulinpräparaten ein Problem dar, was sich durch die unterschiedliche Wirkdauer bemerkbar machte und zu Schwierigkeiten bei der Dosierung führte. Desweiteren gab es auch keine praktikable Methode zur regelmäßigen Messung des Blutglukosespiegels, weswegen der „Harnzucker“ als Referenz für den Therapieeffekt verwendet wurde (1).

6.2 Konventionelle Insulintherapie

Bis in die 1980er Jahre war die konventionelle Insulintherapie die Behandlungsmethode der Wahl für den Typ 1 Diabetiker. Obwohl der deutsche Diabetologe Karl Stolte bereits in den 1930er Jahren die Grundlagen für die weitaus fortschrittlichere intensiviertere Insulintherapie legte, war es den führenden Diabetologen damals wichtiger, ihren Patienten möglichst viele Insulininjektionen zu ersparen. Dementsprechend wurde das Therapieschema bevorzugt, in dem nur ein- oder zweimal täglich injiziert werden musste. Die Einführung des Verzögerungsinsulins führte zu einer zusätzlichen Vereinfachung dieser Therapieform (1).

Durch die Verwendung von relativ großen Verzögerungsinsulinmengen, kam es bei den behandelten Patienten zu einem ständigen Hyperinsulinismus. Dieser „klinisch ermittelte Insulinbedarf“ wurde mit häufigen, genau berechneten, kohlenhydratreichen Mahlzeiten kompensiert. Durch den Zwang, diese strenge Nahrungszufuhr einhalten zu müssen, war das Leben der so behandelten Diabetiker stark eingeschränkt. Die Insulindosis wurde im Rahmen mehrwöchiger und regelmäßiger Aufenthalte in der Klinik berechnet und angepasst, durfte zu Hause jedoch nicht verändert werden. Allermeist wurde eine Diät mit

sechs täglichen Mahlzeiten gefordert und zu bestimmten Tageszeiten wurde körperliche Aktivität vorgeschrieben, sogenannte „dosierte“ Bewegung. Selbst Zeiten, die Beginn und Ende der Nachtruhe vorgaben, mussten streng eingehalten werden (1).

Die betroffenen Familien waren vollends vom Arzt abhängig, der sich in einer autoritären Position befand: von Stoffwechselselbstkontrollen wurde streng abgeraten, da dies Aufgabe des Mediziners sei und man keine „hauptamtlichen Diabetiker züchten“ wolle. Jahrzehntlang wurden Diabetiker also mit der Anpassung der Nahrungszufuhr an die vorgeschriebene Insulinmenge behandelt (1).

Erst in den 1970er Jahren begann ein erstes Umdenken. Restriktive und autoritäre Vorgaben durch den Arzt wurden nicht mehr kritiklos hingenommen. Zahlreiche Studien wurden publiziert, welche die psychische Belastung der Kinder und Jugendlichen aufzeigten, die durch den stark beeinträchtigten Alltag, den langen Klinikaufenthalten und die durch die Krankheit verursachten Ängste auftrat. Auch die psychische Gesundheit der Eltern und Geschwister wurde durch die übermäßig disziplinfordernde Therapie beeinflusst. Daraus entstanden die Forderungen, pädiatrische Patienten bei der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 psychologisch zu betreuen, sowie die Diabetestherapie aufzulockern und die Eltern stärker miteinzubeziehen. Die Eltern sollten zu Experten über die Erkrankung ihrer Kinder gemacht werden. Durch die Verbreitung des NPH-Insulins wurde die freie Mischung von Normalinsulin und Verzögerungsinsulin in der Spritze möglich, was ebenfalls zur Auflockerung der konventionellen Therapie beitrug, da so flexible Insulindosisanpassungen möglich wurden. Die zunehmende Akzeptanz der Patienten und Ärzte für neue Methoden der Stoffwechselselbstkontrolle (Glukosebestimmung im Spontanurin und ab 1978 die Blutglukosebestimmung) und die Entdeckung des HbA1c, räumten den Weg für die Einführung der intensivierten Insulintherapie (1).

6.3 Basis-Bolus Therapie / Intensivierte Insulintherapie

Die Grundlage der intensivierten Insulintherapie (ICT) besteht in der Trennung des basalen (nahrungsunabhängigen) Insulinbedarfs vom prandialen (nahrungsabhängigen) Insulinbedarf. Dies ist Voraussetzung für die Imitation der physiologischen

Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden. Der nahrungsabhängige Prandialbedarf wird vor der Mahlzeit durch die Injektion von Normalinsulin oder einem kurzwirksamen Insulinanalogon gedeckt, was die Metabolisierung der aufgenommenen Kohlenhydrate ermöglicht und die postprandiale Hyperglykämie verhindert. Der Basalbedarf wird mit einem langwirksamen Insulinanalogon oder NPH-Insulin gedeckt, wodurch die hepatische Glukoneogenese inhibiert wird. Dies wird mit zwei oder mehr Injektionen täglich erreicht, wovon etwa 70% der Insulinmenge kurzwirksam ist und die restlichen 30% den basalen Insulinbedarf decken. Sobald mehr als die Hälfte der täglichen Insulindosis zur Deckung des Basalbedarfs injiziert wird, spricht man unabhängig von den restlichen prandialen Injektionen von einer konventionellen Therapie (35,39).

Insulininjektionen wurden anfänglich mit Spritzen und Fläschchen durchgeführt. Der Patient musste das Insulin selbst dosieren, was sowohl unbequem, als auch ungenau war. Das führte zur Entwicklung des Insulinpens, einer stiftförmigen Spritze, die eine konstante vordefinierte Dosis injiziert. Aktuelle Insulinpens sind wiederverwendbar, einfach zu benutzen und weniger schmerzhaft als das veraltete Spritzensystem. Sie sind das in Europa für die Insulintherapie am häufigsten verwendete Produkt (40,41).

Für die Durchführung einer erfolgreichen Insulintherapie ist die korrekte Ermittlung der Dosis und die Wahl des richtigen Präparats entscheidend. Die richtige Insulindosis wird mithilfe der täglichen Bestimmung des Blutglukosespiegels empirisch ermittelt. Sobald die Blutglukosemessungen Werte zwischen 80 und 160 mg/dl ergeben und im Harn wenig bis keine Glukose mehr gemessen wird, ist die Dosis richtig gewählt. Da die endogene Insulinsekretion beim stoffwechselgesunden Erwachsenen bereits quantitativ erfasst wurde, lässt sich der Insulinbedarf bei pädiatrischen Patienten anhand des Körpergewichtes und der Kohlenhydratzufuhr jedoch bereits im Vorhinein abschätzen: beim fastenden, stoffwechselgesunden Erwachsenen werden 17-24 IE/Tag sekretiert, was etwa 0,3 IE/kg Körpergewicht entspricht. Die Sekretionsmenge nach der oralen Gabe einer Kohlenhydrateinheit (KE, entspricht 10g Kohlenhydrate) beträgt etwa 1,35 IE. Tabelle 7 enthält die Richtwerte für die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie in Bezug auf Körpergewicht und Kohlenhydrateinheit.

Insulintagesbedarf	Kinder	0,8-1,0 IE/kg KG
	Jugendliche	0,8-1,2 IE/kg KG
	Erwachsene	0,6-0,7 IE/kg KG
Basalinsulinbedarf	Alle Altersgruppen	0,30-0,35 IE/kg KG
Prandialinsulindosis	Morgens	1,5-2,5 IE/KE
	Mittags	1,0-1,5 IE/KE
	Abends	1,5-2,0 IE/KE
	Nachts	0,5-1,0 IE/KE

Tab. 7 Richtwerte zur Durchführung einer ICT (35)

Der Insulinbedarf der Diabetespatienten richtet sich zusätzlich nach der aktuellen, individuellen Krankheitsphase. Während der Initialphase, also nach der Erstmanifestation des Diabetes mellitus, besitzt der Patient einen Insulintagesbedarf zwischen 0,5 und 1,5 IE/kg Körpergewicht. Etwa ein bis zwei Wochen nach Beginn der Insulintherapie geht die Erkrankung in die Remissionsphase über, die durch eine geringe endogene Restsekretion von Insulin gekennzeichnet ist. Dies macht sich in den meisten Fällen dadurch bemerkbar, dass der exogene Insulintagesbedarf weniger als 0,5 IE/kg Körpergewicht entspricht und wird als „partielle temporäre Remission“ bezeichnet. In den folgenden Jahren lässt die endogene Restsekretion zunehmend nach und die exogene Tagesdosis steigt auf 0,5-0,8 IE/kg Körpergewicht. Ist die Eigenproduktion von Insulin nicht mehr nachweisbar, spricht man von der Postremissionsphase, in welcher die therapeutisch substituierte Insulinmenge auch dem Insulintagesbedarf entspricht (35).

Neben der Dosis muss auch die richtige Kombination von Basal- und Prandialinsulin gefunden werden. Eine Übersicht von gängigen Varianten der Insulintypkombination ist in Tabelle 8 dargestellt.

	Prandialinsulin	Basalinsulin
Variante A1	Normalinsulin	NPH-Insulin (tags und nachts)
Variante A2	Normalinsulin	NPH-Insulin (tags) + Langwirksames Insulinanalogon (Detemir, nachts)
Variante B1	kurzwirksames Insulinanalogon	NPH-Insulin (tags und nachts)
Variante B2	kurzwirksames Insulinanalogon	NPH-Insulin (tags) + Langwirksames Insulinanalogon (Detemir, nachts)
Variante C	Normalinsulin/kurzwirksames Insulinanalogon	Langwirksames Insulinanalogon (Glargin einmalig, Detemir ein- bis zweimalig)

Tab. 8 Varianten der Prandial- und Basalinsulin Kombination (35)

Generell sind die Sofortkosten einer Insulintherapie mit Glargin als Basalinsulin höher, als bei der Verwendung von NPH-Insulin. Erwachsene Patienten die Glargin verwenden, sind allerdings auch deutlich weniger auf zusätzliche Medikation wie Lipidsenker, Antihypertensiva und Thromboseprophylaxe angewiesen. In Deutschland konnte unter dieser Berücksichtigung nachgewiesen werden, dass die ICT mit Glargin bei adulten Diabetikern kosteneffizienter ist (42).

6.3.1 Prandialinsulin (Bolus)

Die benötigte Dosis des Prandialinsulins hängt von vielen individuellen Faktoren ab und unterscheidet sich bei Kindern deutlich von erwachsenen Patienten. Prinzipiell senkt 1 IE Normalinsulin den Blutglukosespiegel durchschnittlich um 40 mg/dl. Diese Potenz schwankt jedoch aufgrund der vielen Einflussgrößen und liegt bei Kindern oft deutlich höher. Auf die Krankheitsphase wurde bereits eingegangen. Hinzu kommen Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht der Patienten. Beispielsweise kann 1 IE Normalinsulin bei einem Jugendlichen eine Blutglukoseabsenkung von 30 mg/dl bewirken, während ein Kleinkind durch diese Dosis eine vielfach höhere Absenkung erfährt. Auch die in den Mahlzeiten enthaltenen Nährstoffe (Kohlenhydrat-, Protein- und Fettgehalt) beeinflussen die erforderliche Insulinmenge. Hier sind die Patienten besonders auf

Erfahrungswerte angewiesen, da 1 Kohlenhydrateinheit (KE) eines Lebensmittels mit hohem glykämischen Index den Blutglukosespiegel höher anhebt, als 1 KE eines Lebensmittels mit niedrigem glykämischen Index. Erwähnenswert sind auch die tagesrhythmischen Schwankungen (Zirkadianrhythmus) der Insulinwirksamkeit. So ist die Insulinmenge, die morgendlich im Rahmen des Dawn-Phänomens und am späten Nachmittag (Dusk-Phänomen) pro Kohlenhydrateinheit substituiert werden muss, gegenüber der Mittags- und Abendzeit deutlich erhöht (43).

Anhand der Nährstoffzusammensetzung der Mahlzeiten orientiert sich auch der Abstand zwischen der Insulininjektion und der Nahrungsaufnahme. Für Speisen mit Kohlenhydraten, die langsam resorbiert werden und fett- und proteinreich sind, sollten etwa zehn Minuten eingehalten werden. Speisen mit schnell resorbierbaren Nährstoffen können einen Abstand von bis zu 40 Minuten erfordern. Die Dauer des Abstandes ist zusätzlich vom präprandialen Blutglukosespiegel und dem verwendeten Insulinpräparat abhängig. Bei Normalinsulin sollte der Abstand gewöhnlich 30 Minuten betragen, während er bei kurzwirksamen Insulinpräparaten keine Bedeutung einnimmt und die Injektion auch nach dem Essen erfolgen kann (35).

6.3.2 Basalinsulin (Basis)

Der Tagesbedarf an Basalinsulin kann mit einem Fastentag ermittelt werden. Beim stoffwechselgesunden Erwachsenen liegt er bei 0,3 IE/kg Körpergewicht, während er bei Kleinkindern mit etwa 0,2 IE/kg Körpergewicht etwas niedriger sein kann. In der Pubertät ist der basale Insulinbedarf erhöht (35,43).

Das NPH-Insulin wird in seiner Anwendung an den Zirkadianrhythmus angepasst. Ist der basale Insulinbedarf gering, erfolgt die Applikation von NPH-Insulin spät am Abend oder morgendlich und spät abends. Das Dusk-Phänomen, das den Insulinbedarf am späten Nachmittag erhöht, kann eine zusätzliche Injektion um die Mittagszeit erforderlich machen. Bei der dritten (abendlichen) Hauptmahlzeit sieht man generell von einer NPH-Insulininjektion ab, um den Blutglukosespiegel vor der Nachtruhe nicht zu stark zu senken (35,38).

Bei dem (mittel)langwirksamen Insulinanalogon Detemir injiziert der Patient normalerweise zweimal täglich, während Glargin als Basalinsulin aufgrund seiner Wirkdauer von bis zu 24 Stunden nur einmal täglich appliziert werden muss (44).

Generell muss beachtet werden, dass die Basalinsulinwirkung den Prandialinsulinbedarf senkt und umgekehrt das Prandialinsulin zur Deckung des basalen Bedarfs beiträgt. Das bedeutet, dass die benötigte Basalinsulindosis von der Wirkdauer des Prandialinsulins abhängig ist. Die benötigte Basalinsulindosis ist bei der Verwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga höher, als bei der Verwendung von Normalinsulin zur Deckung des Prandialbedarfs (35).

6.4 Insulinpumpentherapie

Die Insulinpumpentherapie (CSII) ist eine Alternative zur intensivierten Insulintherapie. Die Insulinpumpe wird extern vom Patienten getragen und injiziert automatisch Insulin über einen Katheter und eine subkutan liegende Kanüle, die eigenständig und regelmäßig (alle zwei bis drei Tage) gewechselt wird. Im Gegensatz zur intensivierten Insulintherapie, wird der basale Insulinbedarf nicht durch ein langwirksames Insulinanalogon oder NPH-Insulin gedeckt, sondern durch die automatisierte Abgabe von Normalinsulin oder einem kurzwirksamen Insulinanalogon. Der prandiale Insulinbedarf wird manuell über den Bedienmechanismus der Pumpe gedeckt. Die Eigeninjektion von Insulin ist nur dann nötig, wenn die Pumpe defekt ist. Insulinpumpen ermöglichen eine genauere individuelle Anpassung des basalen und prandialen Insulinbedarfs (45).

Insulinpumpen weisen unterschiedliche Funktionen auf. Die Geräte sind programmierbar, wodurch unterschiedliche Basalratenprofile verwendet werden können. So kann beispielsweise bei körperlicher Arbeit unter der Woche eine andere Basalrate verwendet werden, als am Wochenende oder im Urlaub. Der Pumpenspeicher ist auslesbar, um die verwendeten, programmierten Basalraten und Bolusapplikationen aufzeigen zu können. Dies ermöglicht eine präzise Beratung und eventuelle Therapieanpassung. Die Bolusdosis kann über die Software der Pumpe durch Eingabe der Kohlenhydratmenge und des Blutglukosespiegels automatisch berechnet werden („open-loop“-System). Sie muss vom Anwender allerdings trotzdem kritisch überprüft werden, da Gerätefehler sonst fatal enden

können. (Der Patient soll also trotzdem in der Lage sein, eine pumpenunabhängige Bolusberechnung durchzuführen.) Moderne Pumpen sind mit einem Glukosesensor verbunden, wodurch die Notwendigkeit der manuellen Eingabe ganz wegfällt („closed-loop“-System, siehe Kapitel „Künstliches Pankreas“). Über Vibrationen und Alarmtöne können Insulinpumpen außerdem auf einen Fehler hinweisen oder im Falle einer Glukosesensorunterstützung auf eine Hyper- oder Hypoglykämie aufmerksam machen (35,45).

Indikationen für eine Insulinpumpentherapie sind ein ausgeprägt auftretendes Dawn-Phänomen, schwere und rezidivierende (nächtliche) Hypoglykämien, Nadelphobie, Leistungssport und erhöhte HbA1c-Messungen. Ebenso erweisen sich Insulinpumpen bei Neugeborenen und Säuglingen als vorteilhaft. Kontraindiziert ist die Insulinpumpentherapie bei Drogen- und Alkoholabusus, Depressionen, genereller Unzuverlässigkeit und verminderter Auffassungsgabe des Patienten (35).

Mehrere Metaanalysen wurden durchgeführt, um die intensivierte Insulintherapie mit der Insulinpumpentherapie zu vergleichen. Diese ergaben für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eine bessere glykämische Kontrolle unter Insulinpumpentherapie, ohne dass dabei die Anzahl hypoglykämischer Stoffwechselentgleisungen gestiegen wäre. Dies vermindert vor allem langfristig das Auftreten von Mikro- und Makroangiopathien. Zusätzlich ist der Insulinverbrauch bei der CSII reduziert. Einige Studien konnten zeigen, dass der HbA1c-Wert bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unter Insulinpumpentherapie niedriger als bei Patienten unter ICT liegt (40,41,46,47).

Auch bei pädiatrischen Patienten erwies sich die CSII gegenüber der ICT als vorteilhaft. Beobachtet wurden eine verbesserte langfristige Stoffwechselkontrolle und ein erniedrigtes Risiko für schwere Hypoglykämie, besonders dann, wenn die CSII unmittelbar nach der Diagnose begonnen wurde (48). Bei Kindern und Jugendlichen mit Insulinpumpentherapie ist die verbrauchte Insulinmenge, wie bei erwachsenen Patienten, niedriger als bei der ICT (48).

Da der Zirkadianrhythmus der Insulinwirksamkeit altersabhängig schwankt, erweisen sich Insulinpumpen besonders bei Kindern und Jugendlichen zur physiologischen Anpassung der altersentsprechenden Basalrate als vorteilhaft (49).

Die Kosten der CSII sind höher, als die einer intensivierten Insulintherapie. Dennoch kann sie aufgrund der verminderten Langzeitkomplikationen und Hypoglykämiefälle als ökonomisch betrachtet werden (50).

6.4.1 Kontinuierliche Glukosemessung

Die Insulinpumpentherapie kann um einen Sensor für die kontinuierliche Messung des Gewebsglukosespiegels, „continuous glucose monitoring“ (CGM), erweitert werden. Man unterscheidet zwischen Geräten, die eine retrospektive Analyse erlauben und Geräten, die in Echtzeit den gemessenen Wert auf einem Display darstellen (Real-Time-Monitoring). Der Vorteil der Echtzeitmessung liegt vor allem in Warnsystemen, die einen Alarm abgeben, sobald der Patient hyper- oder hypoglykämisch zu entgleisen droht. Außerdem gibt es Pumpen, die automatisch für eine kurze Zeit die Insulinzufuhr unterbrechen, sobald ein definierter Gewebsglukosespiegel unterschritten wird. Auch prädiktive Unterbrechungen, also das Stoppen der Insulinzufuhr noch vor dem Erreichen des Grenzwertes, sind inzwischen möglich (51).

Die in Österreich verwendeten Geräte funktionieren mit einem im Interstitium platzierten Sensor, der zur Kalibrierung einen Blutglukosewert erfordert. Angezeigt wird ein alle paar Minuten neu berechneter Durchschnittswert der laufenden Messungen. Es muss dabei beachtet werden, dass sich der interstitielle Glukosewert, gegenüber dem Blutglukosespiegel etwa 10-20 Minuten verzögert ändert (51).

Die Verwendung eines CGM-Systems führt im Vergleich zur gewöhnlichen CSII zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle. Sowohl der HbA1c-Wert, als auch die Anzahl hypoglykämischer Stoffwechselentgleisungen konnte durch die sensorgestützte Insulinpumpentherapie bei den untersuchten Patienten gesenkt werden. Insbesondere für Patienten mit verstärkter Hypoglykämieeigung, ist die kontinuierliche Blutglukosemessung daher zu empfehlen (52).

7 Therapiekomplicationen

In diesem Kapitel werden Komplikationen der Insulintherapie besprochen. Die Hypoglykämie (siehe Kapitel 4.2.2) wurde bereits behandelt.

7.1 *Insulinallergie*

Hypersensitivitätsreaktionen auf exogenes Insulin sind heutzutage sehr selten geworden. Die Prävalenz der Insulinallergie wird auf 2% geschätzt, wobei weniger als ein Drittel dieser Fälle wegen dem Insulin selbst auftreten. Die Reaktionen sind hauptsächlich durch die Zusatzstoffe und Konservierungsmittel in den Insulinpräparaten bedingt. Diese umfassen Zink, Protaminsulfat und Lösungsmittel wie Kresol, Glycerin, Phenol und Natriumphosphat (53).

Die Insulinallergie präsentiert sich variabel in Symptomatik und Schweregrad. Die IgE-medierten Symptome treten unmittelbar nach der Insulininjektion auf. Hautreaktionen variieren von kleinen Erythemen und Schwellungen an der Injektionsstelle, bis zu generalisierten Reaktionen, wie Urtikaria und Angioödem. Auch Pruritus kann an den Handflächen und Fußsohlen auftreten. Es wurde von seltenen schweren Fällen berichtet, in denen ein anaphylaktischer Schock mit respiratorischer Insuffizienz auftraten (33,54).

7.2 *Necrobiosis lipoidica*

Bei der Necrobiosis lipoidica handelt es sich um eine idiopathische chronische granulomatöse Entzündung der Dermis. Sie ist durch Kollagendegeneration, Granulombildung, Fetteinlagerungen und Verdickungen des Endothels charakterisiert. Während die Pathogenese noch ungeklärt ist, werden ätiologisch mikroangiopathische Prozesse vermutet, da die Necrobiosis lipoidica bei insulinpflichtigen Diabetikern eine stark erhöhte Prävalenz aufweist. Mit einer Inzidenz von 0,3% bis 1,2% bei Diabetikern ist diese Komplikation zwar nicht besonders häufig, allerdings gibt es auch keine wirksame Therapie. Sie ist zumeist im Unterschenkelbereich lokalisiert (55).

Die Läsionen sind typischerweise asymptomatische, scharf begrenzte Papeln und Knoten, die langsam zu Plaques konfluieren. Das Zentrum der Plaques erscheint rot-braun und verfärbt sich im Verlauf gelb-braun. Häufig findet sich zentral auch atrophische, wächserndurchsichtige Haut. Durch die Kollagendegeneration können auch Teleangiektasien auftreten. Etwa ein Viertel aller Plaques sind schmerzhaft und ein Drittel aller Patienten mit Necrobiosis lipoidica entwickelt Ulzerationen (55).

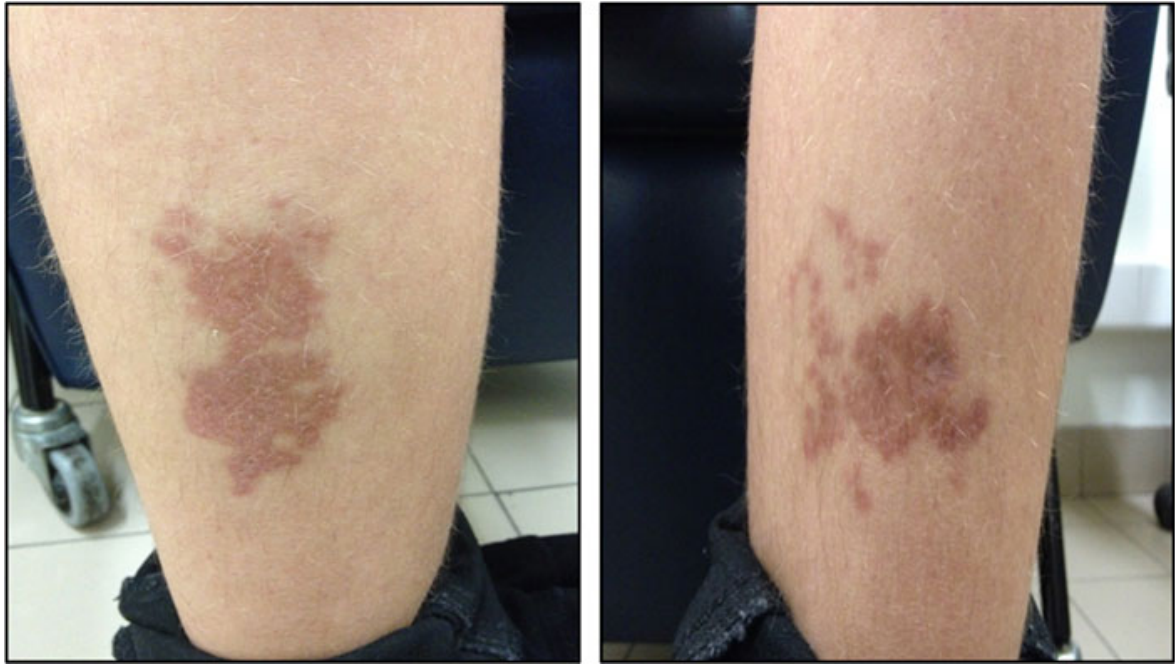


Abb. 6 Prätibiale Läsionen der Necrobiosis lipoidica (56)

7.3 Lipodystrophie

Die Veränderungen des subkutanen Fettgewebes, die durch gehäufte Insulininjektionen an der selben Stelle entstehen, werden Lipodystrophie genannt. Häufig kommt es zu lokalem Wachstum des Fettgewebes und wird dann spezifischer als Lipohypertrophie bezeichnet. Wie auch bei der Necrobiosis lipoidica sind die pathogenetischen Mechanismen unklar. Sie können ein kosmetisches Problem darstellen und sind oft Ursache einer verminderten Insulinwirkung durch Absorptionsstörungen in den betroffenen Bereichen. Durch das Variieren der Insulininjektionsstellen, können Lipodystrophien vermieden werden. Sie bilden sich durch das Vermeiden der Injektionen an den betroffenen Arealen wieder zurück (35).

In einer Studie von Schober et al. zeigten fast 50% der untersuchten pädiatrischen Patienten unter Insulinpumpentherapie lipohypertrophische Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes. Diese beeinflussten die Stoffwechselkontrolle und die benötigte Insulindosis jedoch nicht (57).

Die Lipoatrophie bezeichnet das sichtbare Einsinken der Haut und die palpierbare Atrophie des subkutanen Fettgewebes im Bereich der Injektionsstelle. Seit den 1950er Jahren ist diese Läsion sehr viel seltener geworden. Betroffen waren vor allem Patienten, die tierisches Insulin verwendeten (58). Heute vermutet man in der Verwendung von Insulinpumpen und Insulinanaloge einen Risikofaktor. Eine Studie aus dem Jahr 2014 beschäftigte sich mit der Häufigkeit der Lipoatrophie und berichtet eine Prävalenz von 2,4%. Es gibt Hinweise darauf, dass die Läsion mit Kortikosteroiden behandelt werden kann (58).

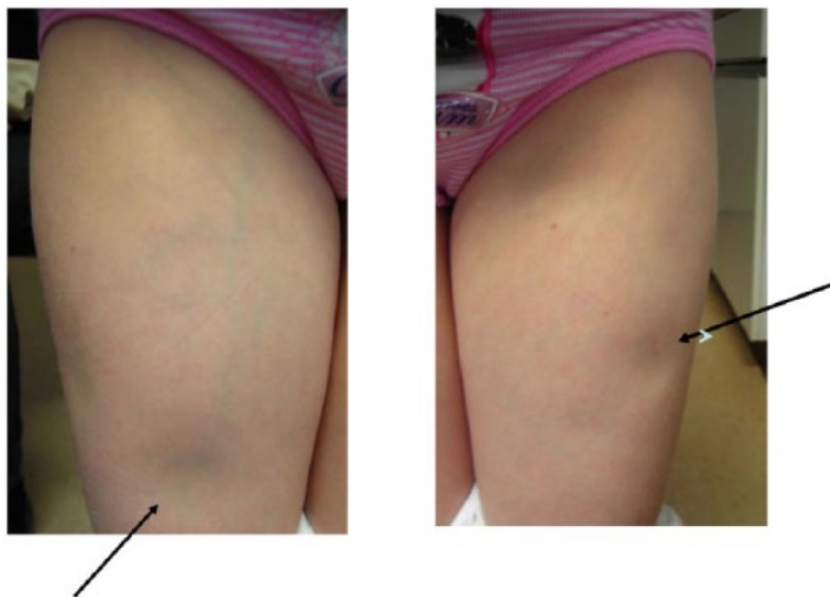


Abb. 7 Lipoatrophie am Oberschenkel einer 9jährigen Patientin mit CSII (58)

8 Entwicklung neuer Therapieansätze

Aufgrund der Komplikationen, Injektionsschmerzen und der variablen Compliance, die mit den subkutanen Insulininjektionen assoziiert sind, werden alternative Applikationsmöglichkeiten und Therapiealternativen erforscht und entwickelt. Die Ziele der verschiedenen Therapieansätze umfassen die Reduktion der therapeutisch bedingten Unannehmlichkeiten, die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung und die Insulinunabhängigkeit (40).

8.1 Inhalative Insulingabe

Inhalierbares Insulin soll den mehrmals täglich notwendigen Bolusinjektionen eine Alternative bieten. Es handelt sich dabei um kurzwirksames Insulin in Pulverform (Technosphere®-Insulin), das über einen Inhalator appliziert wird und in eigene Patronen gefüllt ist. Die Injektion von Basalinsulin ist dennoch notwendig. Aufgrund der dünnen Epithelien, der guten Perfusion und der großen Oberfläche eignet sich die Lunge, um das zugeführte Insulin schnell aufzunehmen. Im Vergleich zu subkutan applizierten kurzwirksamen Insulinanaloga, erreicht das inhalierte Insulin bereits sehr früh, nach 10 bis 15 Minuten, die maximale Konzentration im Plasma. Die endogene Insulinsekretion kann also besser imitiert werden, weil der schnelle Anstieg die Bolusinsulingabe an die physiologische „erste Phase“ der Insulinsekretion nach der Mahlzeit annähert. Die Wirkdauer des inhalierten Insulins beträgt etwa 2-3 Stunden (59).

Der Inhalator (des Technosphere®-Systems) kann 15 Tage lang wiederverwendet werden und ist, um die Compliance zu erhöhen, sehr einfach zu bedienen. Die Patrone, die das pulverisierte Insulin enthält, wird in den Inhalator eingelegt. Danach wird das Gerät geschlossen und einmal eingeatmet. Der Atemzug aktiviert das Gerät, wodurch der Anwender parallel nichts durchzuführen hat. Die einmalige Inhalation reicht aus, um das gesamte Insulin zu applizieren. Die leere Patrone kann danach aus dem Inhalator entfernt werden. Das Gerät bietet im Vergleich zur Spritzen Therapie einige Vorteile. Es ist klein und angenehm zu transportieren. Außerdem ist es, wie auch die Pen-Systeme, wiederverwendbar (59).

Klinische Studien zeigen, dass die postprandiale Kontrolle der Blutglukose durch die Verwendung von inhalierbarem Insulin gegenüber der Therapie mit einem subkutan applizierten, kurzwirksamen Insulinanalogon verbessert ist. Während die HbA1c-Werte der beiden Patientengruppen keine bedeutenden Unterschiede aufwiesen, war der frühe postprandiale Plasmaglukosespiegel bei Patienten mit inhalierbarem Insulin niedriger. Ebenso konnte im Vergleich zur ICT-Patientengruppe eine Reduktion leichter und schwerer hypoglykämischer Stoffwechselentgleisungen nachgewiesen werden. Die Einstellung des späten postprandialen Plasmaglukosespiegels, erwies sich bei einmaliger Inhalation jedoch manchmal als unzureichend. Die Studienergebnisse legen nahe, dass eine zweite postprandiale Inhalation bei Bedarf günstig auf die Einstellung Plasmaglukosespiegel wirkt, ohne ein vergrößertes Hypoglykämierisiko zu bergen (60).

Die häufigsten unerwünschten Effekte umfassen Hypoglykämie, Husten und Schmerzen/Irritationen der Kehle. Es existieren außerdem Hinweise, dass die Verwendung von inhalierbarem Insulin das FEV1 reduziert. Kontraindiziert ist die Therapie bei einer Allergie auf Normalinsulin, chronischen Lungenerkrankungen wie COPD oder Asthma, Lungenkarzinomen und Hypokaliämie. Einen klaren Nachteil stellen die fehlenden Langzeitstudien zu inhalierbarem Insulin dar. Zusätzlich muss sich das Produkt erst noch am freien Markt als kommerziell erfolgreich erweisen. Das 2006 in den Vereinigten Staaten zugelassene Vorgängerprodukt Exubera® konnte sich nicht durchsetzen und wurde ein Jahr später zurückgezogen (59).

8.2 Orale Insulingabe

Insulinpräparate, die sich für die perorale Applikation eignen, sind seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Allerdings gibt es viele Hürden, die zum Zweck einer erfolgreichen peroralen Insulingabe überwunden werden müssen. Die Inaktivierung des Insulins durch proteolytische Enzyme des Gastrointestinaltrakts, die niedrige Permeabilität der intestinalen Schleimhäute, Schmerzen und allergische Reaktionen stellen für diesen Applikationsweg Probleme dar. Die größte Schwierigkeit bildet die Überwindung der enzymatischen und chemischen Barriere. Säurebedingt findet im Magen, im Lumen des Darms, sowie intrazellulär, eine Degradierung des Insulins statt. Die Variationen des pH-Werts im Gastrointestinaltrakt, von stark sauer bis leicht basisch, führen zu Oxidation,

Hydrolyse oder Deaminisierung des Insulins, was seine Inaktivierung bedingt. Die enzymatische Degradierung findet durch die proteolytische Wirkung des Pepsins im Magen, sowie durch die Wirkung der Enzyme des exokrinen Pankreas im Darm statt. Auch ist die Mukosa des Gastrointestinaltrakts ein Hindernis für die Absorption der hydrophilen Peptide, was in einer stark reduzierten Bioverfügbarkeit resultiert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Rezeptor-medierte Insulinabsorption aus dem Intestinallumen möglich ist (61).

Natürliche und synthetische Nanopartikel, wie Chitosan, Polymethacrylsäure und verschiedene polymerische Hydrogele, wurden bereits als Trägersubstanz oder Vehikel für orales Insulin untersucht. Einige dieser Untersuchungen lieferten vielversprechende Ergebnisse (61).

Aus Patientenperspektive ist die Entwicklung eines effektiven, oralen Insulinpräparats sehr erstrebenswert, da die injektionsbedingten Komplikationen der Insulintherapie wegfallen würden. Das könnte sich positiv auf die Compliance auswirken. Derzeit ist die Bioverfügbarkeit des peroral applizierten Insulins allerdings so gering, dass kein therapeutischer Nutzen einer oralen Insulingabe proklamiert werden kann (61).

8.3 *Bukkale Insulingabe*

Die bukkale Gabe von Insulin bringt die Vorteile der oralen Insulingabe mit sich, während zusätzlich noch die gastrointestinale Degradierung umgangen wird. Die Bioverfügbarkeit ist aufgrund der relativ großen Schleimhautoberfläche im Mund ebenfalls erhöht. Mehrere Insulinpräparate wurden und werden in klinischen Studien getestet. Flüssiges Insulin kann bukkal über einen Spray zugeführt werden. Alternativ gibt es Streifen, die in den Mund eingelegt werden und sich auflösen. Allerdings fehlen die nötigen Studien, um verlässliche Aussagen über ein Nutzen-Risiko-Verhältnis treffen zu können (62).

8.4 *Nasale Insulingabe*

Theoretisch bietet die nasale Applikation von Insulin einige technische Vorteile gegenüber anderen Zuführungswegen. Die proteolytischen Enzyme des Gastrointestinaltrakts werden

umgangen (Nachteil der oralen Insulingabe), die Applikation erfolgt noninvasiv und schmerzfrei (Nachteil der subkutanen Injektion) und die Lungenfunktion wird nicht beeinflusst (Nachteil des inhalierbaren Insulins). Derzeit befinden sich zwei Insulinpräparate in Entwicklung. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei beiden etwa 15-25% mit einem Wirkungseintritt nach 10-20 Minuten (40).

Nachteile der nasalen Insulingabe bedingen sich durch die beschränkte Permeabilität der Nasenschleimhaut und die rasche mukoziliäre Clearance. Dies führt zu einer variablen Absorption des Insulins. Um die Schleimhautpermeabilität zu erhöhen, werden Substanzen wie Gallensalze, Surfactant und Fettsäurederivate für Versuche herangezogen. Diese erhöhen allerdings das Risiko für Nebenwirkungen wie lokale Irritationen, Schleimsekretion und Niesen (40). Da Insulin bei nasaler Gabe die Blut-Hirn-Schranke überwindet, zeigen sich außerdem kognitive Effekte, die im Rahmen der Alzheimer-Forschung untersucht werden. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde eine positive Wirkung des Insulins auf Gedächtnis und allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen (63).

8.5 Transdermale Insulingabe

Bei der transdermalen Insulingabe entfallen ebenfalls alle injektions- und nadelassoziierten Therapiekomplicationen. Dies wirkt sich vorteilhaft auf die Compliance aus. Zusätzlich entfällt der First-Pass-Effekt und die gastrointestinale Degradierung des Insulins. Hauptbarriere bei diesem Applikationsweg ist das Stratum corneum der Epidermis, welches nur für kleine, lipophile Moleküle permeabel ist. Um die Hautpermeabilität zu erhöhen wurden diverse Techniken wie Iontophorese, Sonophorese, Elektroporation, Laserablation und die Steigerung durch chemische Substanzen probiert. Ebenso wurden Mikronadeln ausgetestet, die sich besonders in Kombination mit anderen Steigerungsmethoden als effektiv erwiesen haben. Mikronadeln sind in ihrer Anwendung schmerzfrei und ermöglichen eine präzise Insulinapplikation. Allerdings befinden sich die Technologien zur transdermalen Insulingabe noch in einer sehr frühen Phase, was eine Aussage zu ihrer Sicherheit und zukünftigen Nützlichkeit zur Zeit unmöglich macht (40,62).

8.6 Künstliches Pankreas

Das erste künstliche Pankreas (auch „closed-loop insulin delivery“) wurde bereits in den 1970er Jahren entwickelt. Das Gerät funktionierte über die minütliche Messung des Blutglukosespiegels und intravenöse Insulin- und Dextrose-Infusionen. Nachteile bedingten sich in vereinfachten Algorithmen, die zur Berechnung des Insulinbedarfs herangezogen wurden. Ebenso waren Patienten einem höheren Infektions- und Venenthrombosen-Risiko ausgesetzt. Das Gerät musste außerdem regelmäßig gewartet werden (64). Im Jahr 2006 wurde das „closed-loop“-System mit der Idee der intraperitonealen Insulinzufuhr getestet. Ein Sensor wurde dazu in der Vena cava superior angebracht, der über eine subkutane Verbindung mit einer implantierten, intraperitonealen Insulinpumpe kommunizierte. Dieses System verbessert die Imitation der physiologischen Insulinsekretion, ist allerdings durch die erforderliche chirurgische Implantation mit einem Infektionsrisiko und den entsprechenden operativen Risiken verbunden. Auch besteht die Gefahr der Katheterokklusion (65). Im Jahr 2010 wurde die intraperitoneale Insulinzufuhr mit einem subkutanen Glukosesensor kombiniert. Auch ein bihormonelles System wurde 2010 evaluiert, das bei Bedarf die Insulinwirkung mit Glukagon antagonisieren konnte. Die meisten, sich derzeit in Entwicklung befindenden „closed-loop“-Systeme verwenden sowohl für die Glukosemessung, wie auch die Insulinzufuhr, den subkutanen Zugang (64,65).

In Abbildung 8 ist der Informationsfluss eines künstlichen Pankreas schematisch dargestellt. Die Messergebnisse des Gewebsglukosespiegels werden vom Kontrollalgorithmus für die Berechnung der benötigten Insulinmenge herangezogen. Diese Menge wird dem Patienten dann von der Pumpe zugeführt. Die sich dadurch ergebenden Änderungen des Blutglukosespiegels beeinflussen wiederum die Berechnungen des Kontrollalgorithmus. Dieser Feedback-Mechanismus imitiert die physiologische Funktion des Pankreas (64).

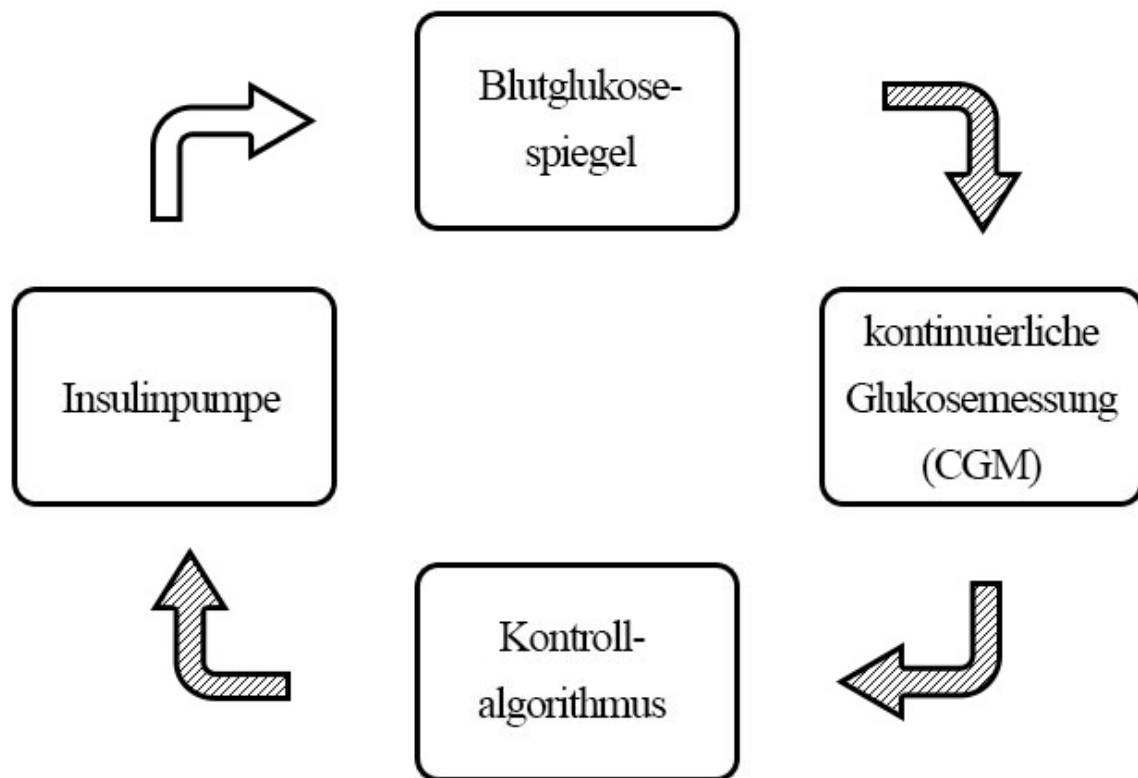


Abb. 8 Funktionsweise eines "closed-loop"-Systems

Die „closed-loop“-Systeme stehen derzeit noch vor Problemen, die bei der manuellen Insulininjektion nicht gegeben sind. Bei der Einnahme von Mahlzeiten beispielsweise, kann durch eine verzögerte Absorption von subkutan injiziertem Insulin eine postprandiale Hyperglykämie entstehen. Dies führt dann folglich zur Gabe von Korrekturinsulin, was das Risiko für eine verzögerte Hypoglykämie erhöht. Im Rahmen der CSII oder ICT lässt sich die postprandiale Hyperglykämie durch Injektionen kurze Zeit vor der Nahrungsaufnahme einfacher einstellen. Um dieses Problem zu umgehen, wurden Systeme entwickelt, deren Algorithmus die Mahlzeit berücksichtigt und in denen der prandiale Insulinbedarf manuell gedeckt wird. Ebenso wird versucht, Insulinanaloga zu entwickeln, deren Wirkungseintritt noch früher stattfindet. Auch sportliche Aktivitäten stellen bei der Therapie mit einem künstlichen Pankreas ein Problem dar. Körperliche Aktivität kann mit unvorhersehbaren Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel verbunden sein, weswegen die betroffenen Patienten Sport dann oftmals ganz vermeiden. Stress, ausgelöst zum Beispiel durch eine akute Erkrankung, stellt für die Therapie mit „closed-loop“-Systemen ebenfalls ein Problem dar, da sich durch den veränderten Hormonhaushalt auch die periphere Insulinsensitivität und damit der Bedarf verändert (64).

Der erhoffte Vorteil bei der Behandlung mit einem künstlichen Pankreas ist die verbesserte glykämische Kontrolle bei Diabetikern. Diese konnte bei stationären Patienten bei kurzzeitiger Verwendung des Systems auch erreicht werden. Allerdings bedarf es noch einiger Verbesserungen, insbesondere des Kontrollalgorithmus, für welchen Einflüsse wie spontane Mahlzeiten und körperliche Betätigung derzeit noch Probleme bereiten. Die Kombination von Insulinpumpe und Glukosesensor in einem Gerät würde die Akzeptanz dieser technischen Entwicklung unter den Patienten und dementsprechend die Compliance wahrscheinlich steigern (64).

Die Verwendung eines „closed-loop“-Systems stellt sowohl für pädiatrische als auch für erwachsene Patienten psychologisch eine Entlastung dar. Insbesondere die Angst vor nächtlicher Hypoglykämie konnte in nur vier aufeinanderfolgenden Nächten gesenkt werden, während die Zufriedenheit mit der neuen Technologie stieg (66). Die bereits mehrfach nachgewiesene Verbesserung der nächtlichen Stoffwechselkontrolle (seltener hypoglykämische Entgleisungen), spricht vor allem in Verbindung mit dem positiven psychologischen Effekt für eine Verwendung von künstlichen Pankreas-Systemen. Ein System von „Medtronic“ befindet sich derzeit in Entwicklung und wird bis Ende 2018 am Markt erwartet (65).

8.7 Pankreastransplantation

Im Jahr 1966 wurde erstmals die Pankreastransplantation als Behandlungsmethode für Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben. Der Eingriff hat die höchste Komplikationsrate aller abdominalen Transplantationen, allerdings sinkt deren Häufigkeit durch die Verbesserungen im operativen Procedere und der Fortschritte bei der immunsuppressiven Therapie (67). Inzwischen ist die Pankreastransplantation eine klinisch etablierte und akzeptierte Therapieoption, die isoliert oder in Kombination mit einer Nierentransplantation sehr erfolgreich durchgeführt wird. Die beste 1-Jahres-Überlebensrate zeigt sich bei Patienten mit isolierter Pankreastransplantation, der mit 5% aller Pankreastransplantationen den seltensten Eingriff darstellt (68). Auch das perioperative Risiko einer isolierten Nierentransplantation ist im Vergleich zur kombinierten Transplantation von Niere und Pankreas erniedrigt. Die 10-Jahres-Überlebensrate nach kombinierter Transplantation bei Typ 1 Diabetikern ist im Vergleich

zur isolierten Nierentransplantation jedoch so viel besser, dass das erhöhte Operationsrisiko akzeptiert werden kann. Ebenso ist der langfristige Funktionserhalt des transplantierten Pankreas in den meisten Fällen gegeben. Das Problem der chronischen Abstoßung ist im Vergleich zur Nierentransplantation nur von geringer Bedeutung (69).

Vorteil der Pankreastransplantation ist die völlige Wiederherstellung der endogenen Insulinsekretion. Auch die physiologische hormonelle Gegenregulation während hypoglykämischer Episoden stellt ihre Funktion wieder her. Dies führt zu einer Unabhängigkeit von der exogenen Insulinzufuhr und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, welche nahezu einstimmig von allen Transplantationspatienten angegeben wird. Ebenso sind chronische Komplikationen wie die Polyneuropathie, Nephropathie und Mikroangiopathie gegenüber Patienten ohne Transplantation deutlich erniedrigt. Dies erklärt sich in der völligen Normalisierung der Blutglukosespiegel nach der Transplantation, sowohl postprandial als auch bei längerdauernder Nüchternheit. Bei Pankreastransplantationen, in denen das Spenderorgan mit dem systemischen (statt dem portalen) Venenkreislauf verbunden wurde, trat postoperativ ein peripherer Hyperinsulinismus auf (68,69).

Nachteile der Pankreastransplantation ergeben sich, abgesehen von den operativen Komplikationen, aus der immunsuppressiven Therapie, die zur Entwicklung einer Gewichtszunahme, Dyslipidämie und Hypertonie beitragen kann. Dies bringt die Gefahr einer Alteration der makrovaskulären Läsionen mit sich, die allerdings zusätzlich von vielen weiteren Faktoren wie Nikotinabusus und genetischer Disposition beeinflusst werden. Eine kombinierte Transplantation von Pankreas und Niere scheint den Verlauf der makrovaskulären Veränderungen bei den meisten Patienten sogar zu verbessern, während für die isolierte Pankreastransplantation keine referenzierbaren Daten vorliegen (68).

8.8 Inselzelltransplantation

Die Inselzelltransplantation kommt dann in Frage, wenn die Patienten seit mehr als fünf Jahren an Diabetes mellitus Typ 1 leiden, keine nennenswerte, restliche Eigenproduktion von Insulin mehr nachweisbar ist und sich der Blutglukosespiegel mit exogenem Insulin nicht zufriedenstellend einstellen lässt. Die Patienten sind besonders anfällig für schwere

hypoglykämische Stoffwechselentgleisungen, trotz adäquat durchgeführter Insulintherapie. Das Risiko, das mit der Transplantation und der damit einhergehenden Immunsuppression verbunden ist, muss geringer eingeschätzt werden, als das Risiko, das durch die Stoffwechselentgleisungen zustande kommt. Seit im Jahr 1999 das Edmonton-Protokoll eingeführt wurde, wird der Eingriff zunehmend häufiger durchgeführt und kontinuierlich verbessert. Die Nachteile des Eingriffs bedingen sich hauptsächlich in den Nebenwirkungen der Immunsuppression (70).

Vorbereitend werden die Pankreata der hirntoten Patienten entnommen und in einer speziellen Lösung gekühlt und gelagert. Die Inseln werden danach enzymatisch isoliert, vorsichtig gelöst und gereinigt. Die isolierten Inseln werden unter Fluoroskopie gezielt in die Vena portae injiziert. Von dort gelangen sie in die Leber, wo sie sich absiedeln (70).

Bei den Patienten des Edmonton-Protokolls im Jahr 1999 erreichten sieben Patienten die Insulinunabhängigkeit. Die darauf folgenden internationalen Tests bewiesen die Reproduzierbarkeit dieses Ergebnisses: bei 21 von 36 (58%) Patienten stellte sich die Normoglykämie ein. Allerdings kehrten die meisten Patienten nach fünf Jahren wieder zur Insulininjektionstherapie zurück. Nur etwa 10% der Patienten blieben dauerhaft insulinunabhängig, 80% der Patienten jedoch C-Peptid-positiv. Diese Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten mit fehlgeschlagener Transplantation (C-Peptid-negative Patienten) verschlechterte HbA1c-Werte auf. Andererseits zeigte ein Follow-Up vier Jahre später, dass hypoglykämische Stoffwechselentgleisungen bei Patienten mit partieller Transplantatfunktion deutlich seltener auftraten. Im Jahr 2012 wurde von der Collaborative Islet Transplant Registry eine umfassende Aufstellung der Ergebnisse von Inselzelltransplantationen zwischen 1999 und 2010 publiziert (71). Die Studie konnte zeigen, dass Patienten, bei denen die Transplantation zwischen 2007 und 2010 erfolgte, die Insulinunabhängigkeit nach 5 Jahren deutlich häufiger erreicht wurde (44%), als bei Patienten von 1999 bis 2002 (27%) beziehungsweise 2003 bis 2006 (37%). Die Ursache darin liegt wahrscheinlich in den stetigen Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie (72).

Ebenso konnte eine deutliche Verbesserung der HbA1c-Werte erreicht werden und hypoglykämische Stoffwechselentgleisungen, bei denen die Patienten Hilfestellungen von außen benötigten, entfielen für den Zeitraum von 5 Jahren nach der Transplantation nahezu

gänzlich. Einen weiteren Erfolg der Inselzelltransplantation stellt die Wiederherstellung der gegenregulatorischen Hormonsekretion bei Hypoglykämie dar. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und stattgehabter Inselzelltransplantation gaben in Befragungen außerdem an, dass sich ihre Angst vor hypoglykämischen Vorfällen maßgeblich verringert hätte (72).

Durch die stark verbesserte glykämische Kontrolle nach einer Inselzelltransplantation, werden folglich auch die Spätkomplikationen reduziert oder deren Entwicklung verzögert. Allerdings lieferten Studien zur Nierenfunktion nach dem Eingriff widersprüchliche Ergebnisse, deren Ursache man in den Nebenwirkungen der verwendeten Immunsuppressiva vermutet. Die diabetische Retinopathie schritt bei den Patienten nicht weiter fort, vereinzelt verbesserte sich die Retinafunktion sogar. Ein Fortschreiten der diabetischen Neuropathie war ebenfalls nicht feststellbar. Patienten mit Inselzelltransplantation weisen insgesamt auch verbesserte kardiovaskuläre Parameter auf (72).

Ein technisches Problem bei der Durchführung von Inselzelltransplantationen stellt die thrombotische Reaktion („Instant Blood Mediated Inflammatory Reaction“) dar, die stattfindet, wenn isolierte Inselzellen mit dem Empfängerblut in Berührung geraten. Es wird vermutet, dass die Thrombozytenadhäsion von Kollagenresten, die in den Transplantaten enthalten sind, aktiviert wird. Aufgrund der die Transplantate einschließenden Blutgerinnsel kommt es zur Sauerstoffunterversorgung und der Aktivierung von Immunzellen. Ebenso konnte die Sekretion von Entzündungsmediatoren beobachtet werden. Dies führt zu fehlender oder nur partieller Transplantatfunktion (72).

8.9 Stammzelltherapie

Mehrere Forschungsgruppen konnten bei mesenchymalen Stammzellen (MSCs) bereits erfolgreich die Differenzierung in insulinproduzierende Zellen (IPCs) induzieren. Die wesentlichen Transkriptionsfaktoren, die an der Differenzierung von MSCs zu B-Zellen beteiligt sind, konnten identifiziert und anschließend genutzt werden, um die Differenzierung zu einer funktionierenden insulinproduzierenden Zelle zu erwirken. Um die so erzeugten IPCs klinisch anwenden zu können, müssen allerdings noch viele entscheidende Fragen geklärt werden. Es ist nicht klar, ob die gewonnenen IPCs in vivo

ihre Differenzierung erhalten oder ob die Transplantation von IPCs, die ja nur einen einzelnen Zelltyp des Inselorgans darstellen, überhaupt für die erfolgreiche Durchführung der Diabetestherapie ausreichend ist. Auch ist nicht klar, ob die aus MSCs gewonnenen IPCs im lebendigen, menschlichen Organismus lebensfähig sind (72).

Ernüchternd ist derzeit auch die Funktion der IPCs. Die meisten publizierten Studien berichten von einer, im Vergleich zu B-Zellen unter physiologischen Bedingungen, stark erniedrigten Insulinsekretion. Selbst bei einer erfolgreichen Transplantation, wären die betroffenen Patienten danach immer noch auf exogenes Insulin angewiesen. Damit würde der Nutzen eines denkbaren Eingriffs nicht das mit ihm verbundene Risiko rechtfertigen (72).

Es konnte bisher auch nicht geklärt werden, ob eine klinische Verwendung der IPCs mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Neoplasien einhergeht. Die Ergebnisse hierzu sind widersprüchlich. Während die Tumorentstehung in einigen Publikationen ausgeschlossen wird, berichten andere von Veränderungen des Karyotyps und der Telomerlänge. Sogar die Entstehung einer in vivo Neoplasie bei Mäusen wurde beschrieben. Aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit dieser Publikationen hinsichtlich der GMP-Standards, ist eine konkrete Aussage über das Risiko der Tumorentstehung allerdings nicht möglich (72).

Derzeit befindet sich die Forschung, obwohl bereits wesentliche grundlegende Erkenntnisse gewonnen wurden, noch in einer sehr frühen Phase und der klinisch-therapeutische Einsatz von Stammzellen ist noch nicht absehbar. Prinzipiell wäre eine sichere Gewinnung von transplantierbaren IPCs aus MSCs sehr erstrebenswert, da dies das Problem des Spendermangels (bei der Inselzelltransplantation) lösen würde.

9 Weitere Betreuung

Eine professionelle und nachhaltige Aufklärung und Schulung der Patienten, sowie im Fall der Pädiatrie auch der Erziehungsberechtigten, ist unverzichtbarer Bestandteil der Diabetestherapie. Dabei muss bei pädiatrischen Patienten möglichst altersentsprechend vorgegangen werden, damit die Insulinbehandlung so eigenständig wie möglich vom Patienten durchgeführt werden kann.

9.1 Schulung

Diabetesschulungen werden von einem interdisziplinären Team durchgeführt. Es besteht aus einem pädiatrischen Endokrinologen oder Diabetologen, beziehungsweise einem Arzt der für die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 ausgebildet wurde. Zusätzlich vertreten sind ein Diätologe, eine spezialisierte Krankenschwester, ein Psychologe und ein Sozialarbeiter (73).

Sowohl das theoretische Wissen über die Erkrankung und ihre Behandlung, als auch die Vermittlung der Praxis, die im Alltag die größere Rolle spielt, sind in der Diabetesschulung von großer Wichtigkeit. Früher wurde den Betroffenen medizinisches Fachwissen vermittelt, dessen Bedeutung für den Therapieerfolg aber stark überschätzt wurde. Heute zielt man nicht mehr auf die Umsetzung vorgeschriebener Therapieschemata ab, sondern versucht die Behandlung möglichst individuell auf die Lebensumstände des Patienten anzupassen. Didaktisch muss sich die Schulung natürlich am Alter des Patienten orientieren. Die Eltern von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 müssen über die Erkrankung und den praktischen Umgang mit ihr ebenso gut Bescheid wissen, wie ein erkrankter Erwachsener. Der Beginn der Schulung erfolgt nach der Diagnose mit einem Initialgespräch, dem eine individuelle Initialschulung folgt. Diese wird meist stationär durchgeführt. Anschließend folgt eine kontinuierliche, ambulante Betreuung, in deren Rahmen auf die aktuellen und individuellen Fragen der Patienten deren Eltern eingegangen werden kann. Ergänzend werden weitere Schulungen angeboten, die in Gruppen durchgeführt werden können, was einen Erfahrungsaustausch der Teilnehmer ermöglicht (1).

Initialschulung		
Umfassende Schulung beider Eltern		
Kinder (0-6 Jahre)	Kinder (6-12 Jahre)	Jugendliche (12-18 Jahre)
Altersgerechte Erklärungen ohne strukturierte Schulung	Kindergerechte strukturierte Schulung	Umfassende Diabetesschulung
Folgeschulung während der ambulanten Behandlung		
Ambulante praxisorientierte Kurse für Eltern (Gruppen)		
Praxisorientierte Kurse für Schulkinder	Praxisorientiertes Training für Jugendliche	

Tab. 9 Einteilung der pädiatrischen Diabetesschulung (1)

Im Initialgespräch werden dem Patienten und den Eltern nur die notwendigsten Informationen vermittelt, da die Aufnahmefähigkeit aufgrund der neuen, schwierig erscheinenden Situation oftmals begrenzt ist. Umrissen werden möglichst einfach und gut verständlich die wesentlichen Informationen zu Diabetes mellitus, mit seinen Ursachen, der Prognose, Diagnose und die Notwendigkeit einer lebenslangen Insulintherapie. Die Erklärung der Krankheitsursache ist notwendig, um zu verhindern, dass sich die Eltern schuldig fühlen oder jemand anderem die Schuld zuweisen. Die Betroffenen haben im ersten Gespräch auch schon die Möglichkeit ihre Fragen, Befürchtungen und Sorgen zu äußern. Oftmals können die Eltern an dieser Stelle schon beruhigt werden. Nach dem ersten Gespräch sollten wesentliche Informationen zum Nachlesen zur Verfügung gestellt werden. Das Ziel der darauf folgenden Initialschulung ist die Betroffenen zu befähigen, die Insulinsubstitution, die Stoffwechselselbstkontrolle und die ausgewogene Diät selbst durchzuführen. Im Idealfall sollte die Schulung ein paar Tage nach der Diagnose beginnen, wenn der erste Schock überwunden und die Aufnahmefähigkeit aller Betroffenen wieder voll hergestellt ist (1).

Die Initialschulung für Kinder im Vorschulalter kann aufgrund der Gefahr der Überforderung nicht strukturiert erfolgen und zielt darauf ab, den Patienten die Angst zu nehmen. Schulkinder (im Alter von 6 bis 12 Jahren) hingegen benötigen altersgerechte Informationen über ihre Stoffwechselsituation, da diese im Alltag nicht ständig von ihren Eltern beaufsichtigt werden können. Wie beim Patient im Vorschulalter liegt die

Verantwortung für die Therapie zwar bei den Eltern, kann allerdings zu kleinen Teilen erstmals an das Kind abgegeben werden. Ziel ist es, das Kind im Heranwachsen möglichst wenig einzuschränken. Jugendliche müssen, im Gegensatz zu Kindern, von Anfang an umfassend über die Erkrankung informiert werden. Mit praktischen Übungen zur Insulintherapie soll möglichst früh Selbstständigkeit erreicht werden. Das Ziel der Folgeschulungen ist die Probleme zu lösen, die außerhalb des stationär-klinischen Umfeldes im Alltag entstehen. Ebenso kann die Behandlung an sich ändernde Lebenssituationen angepasst und verbessert werden. Die Folgeschulungen für Eltern umfassen konkrete Thematiken, wie die Insulintherapie in der Pubertät, bei sportlichen Betätigungen oder Infektionen, CSII und Ernährung (1).

Ergänzend zu den Schulungen werden auch spezielle Sommercamps für Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 angeboten. Das Konzept besteht darin, ein klassisches Ferienlager mit qualifizierter medizinischer Aufsicht und Beobachtung zu kombinieren. Die Zielsetzung umfasst außerdem, dass die Kinder ihre Erfahrungen untereinander austauschen können, während ihr Verantwortungsbewusstsein im Umgang mit der Erkrankung geschult wird. Um dies zu ermöglichen und die Sicherheit der Kinder zu gewährleisten, bedarf es eines qualifizierten und erfahrenen Personals (74).

Ein wichtiger Erfolgsfaktor in der Diabetesschulung ist die regelmäßige Wiederholung. Diese führt zu einem verstärkten Selbstbewusstsein im Umgang mit dem Insulin und einer verbesserten Stoffwechseleinstellung. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die Anzahl der ketoazidotischen und schweren hypoglykämischen Stoffwechselentgleisungen durch strukturierte Schulungen deutlich reduziert. Dies geht auch mit einer deutlichen Kostenreduktion für das Gesundheitssystem einher (75).

9.2 Psychosoziale Betreuung

Die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 und die Mitteilung über die Notwendigkeit einer lebenslangen, täglich durchzuführenden Therapie, kann für die Betroffenen ein Schock sein. Die Eltern können anfangs mit Verzweiflung, Gefühlen der Hilflosigkeit, Verleugnung und Schuldzuweisung reagieren. Die Erfordernis einer zusätzlichen, zeitaufwendigen, elterlichen Betreuung des jungen Kindes kann zu einer Verschlechterung

der wirtschaftlichen Situation der Familie führen, wenn ein Elternteil aufgrund dessen seine Berufsausübung reduziert. Während die betroffenen Kinder anfänglich noch gefasster reagieren als ihre Eltern, kehren sich die Verhaltensweisen über die ersten Wochen hinweg um. Die Patienten sind oft traurig, fühlen sich isoliert und ziehen sich sozial zurück (1).

Die fallweise unterschiedlichen Reaktionen und Bewältigungsressourcen der betroffenen Familien, machen oft eine, an die vorliegende Situation angepasste, psychosoziale Betreuung notwendig. Die meisten Eltern äußern im Rahmen der Initialschulung auch den Wunsch nach einer psychologischen Beratung (1).

9.2.1 Depression und Diabetes

Die Häufigkeit für depressive Symptome von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 reicht von 17,2% bis 63%. Angstzustände treten bei bis zu 32% aller Patienten auf. Der Schweregrad der gezeigten Symptome korreliert mit der Qualität der Stoffwechselkontrolle. Betroffene, die sich im ersten Jahr nach der Diagnose nicht an die Erkrankung gewöhnen können und an genannten Symptomen leiden, sind besonders für langfristige Probleme bei der Stoffwechseleinstellung anfällig. Diese Häufigkeit unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger und qualifizierter psychologischer Betreuung (76).

9.3 Diät

Ein Diätologe muss Teil des interdisziplinären Betreuungsteams an der Klinik sein, um alle Betroffenen beraten und Ernährungsfragen beantworten zu können. Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 werden generell die gleichen Ernährungsempfehlungen ausgesprochen, die auch für stoffwechselgesunde Kinder und Erwachsene zutreffend sind. Dadurch ist das Belastungspotenzial hinsichtlich der gemeinsamen Mahlzeiten in der Familie reduziert, weil für den Erkrankten nicht gesondert gekocht werden muss. Gemeinsame, täglich um die gleiche Uhrzeit eingenommene Mahlzeiten haben einen positiven Effekt auf die Stoffwechseleinstellung gezeigt (77).

Ziel der diätologischen Beratung ist, die Patienten zu einer ausgewogenen und gesunden Ernährung zu motivieren. Damit soll kurzfristig das Risiko für akute Stoffwechselentgleisungen und langfristig das Risiko für chronische Komplikationen reduziert werden. Angeraten werden drei Hauptmahlzeiten am Tag, die durch kleine und gesunde Snacks bei Bedarf ergänzt werden können. Starke wachstumsunabhängige Gewichtsveränderungen sind unerwünscht, weswegen regelmäßige sportliche Aktivität empfohlen wird. Die jungen Patienten sollen lernen, welche Lebensmittel kohlenhydratreich sind und einschätzen können, wie viele KE in den alltäglichen Lebensmitteln enthalten sind. Einigkeit herrscht darüber, dass die Kohlenhydrataufnahme bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht eingeschränkt werden sollte, da sich sonst negative Auswirkungen auf das Wachstum zeigen könnten. Die tägliche Energie sollte zur Hälfte (50-55%) aus Kohlenhydraten gewonnen werden, wobei zur eingeschränkten Aufnahme von Saccharose geraten wird. Der Fettanteil sollte gesamt 30-35% ausmachen und Proteine sollten 10-15% der täglichen Energie zur Verfügung stellen (77).

9.3.1 Essstörungen

Diabetes mellitus Typ 1 begünstigt besonders bei Jugendlichen die Entstehung von Essstörungen. Dies erklärt sich darin, dass der Fokus bei der Therapie der Erkrankung auf Ernährung und Mahlzeiten liegt und oftmals mit einer großen psychologischen Belastung verbunden ist. Durch das Weglassen der eigentlich nötigen Insulindosis können Patienten Gewichtszunahmen verhindern und sogar gezielt abnehmen, was mit Laxantienabusus oder Kompensationsverhalten bei Bulimia nervosa gleichzusetzen ist. Essstörungen bei Diabetikern gehen mit einer verschlechterten Stoffwechseleinstellung einher. Dementsprechend erhöht sich auch die Komplikationsrate bei den betroffenen Patienten. In Abbildung 9 ist der HbA1c-Verlauf eines Diabetikers abgebildet, der bewusst auf Insulininjektionen verzichtet, um eine Gewichtsabnahme zu erzielen. Im Alter von 10 bis 14 Jahren befanden sich die HbA1c-Werte in der 10. Perzentile. Ab dem Alter von 18 Jahren ist der Verlauf durch starke An- und Abstiege gekennzeichnet, wobei oftmals Werte gemessen wurden, welche die 90. Perzentile überschreiten (78).

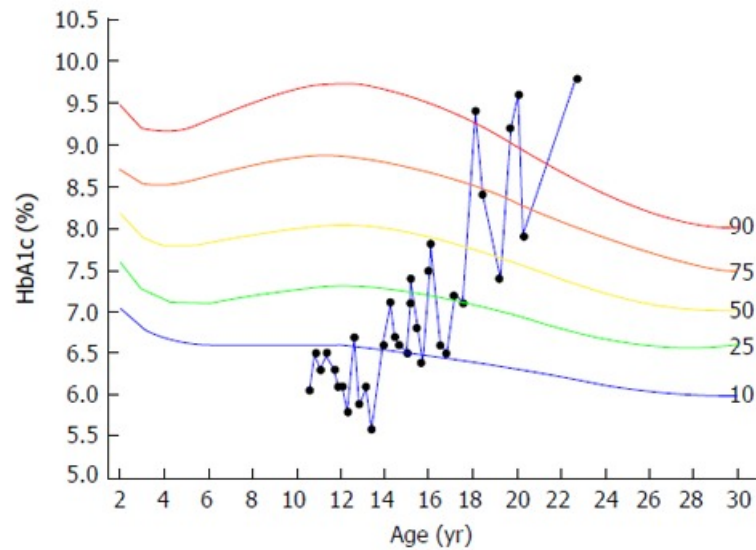


Abb. 9 Typischer HbA1c-Verlauf eines Diabetikers mit Essstörung (78)

Wie bei stoffwechselgesunden Patienten sind Frauen häufiger betroffen. Die Prävalenz der bewussten Vermeidung von Insulininjektionen wird zwischen 2% und 40% angegeben (78).

Die Therapie von Essstörungen bei Diabetikern gestaltet sich als besonders herausfordernd, da die Therapie mit Insulin aufgrund seiner anabolen Wirkung stark mit Gewichtszunahme assoziiert ist. In einer Studie von Fröhlich-Reiterer et al. wurden 12 774 Typ 1 Diabetiker auf eine Erhöhung des Body Mass Index (BMI) untersucht, wovon im Follow-Up nach durchschnittlich 4,7 Jahren 12,5% der Patienten übergewichtig und 2,8% der Patienten adipös waren. Faktoren, die an der Erhöhung des BMI beteiligt sind, sind (unter Anderen) weibliches Geschlecht, Alter bei Krankheitsmanifestation, Erkrankungsdauer, Insulininjektionshäufigkeit (4 oder mehr Injektionen am Tag oder Insulinpumpentherapie), Insulindosis und Insulintyp (79).

10 Diskussion

Der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 1 fällt durch den frühen Krankheitsbeginn und der steigenden Inzidenz in der Pädiatrie eine besondere Bedeutung zu. Die Diagnose erfordert eine lebenslange, disziplinierte Stoffwechselselbstkontrolle und kann sich besonders anfangs durch starke Einschränkungen im Alltag der Patienten und auch ihrer Angehörigen bemerkbar machen.

Mit der Ablösung der konventionellen Insulintherapie durch die intensivierte Therapie, ist es Diabetikern möglich, die physiologische Insulinsekretion zu imitieren. Durch die Einführung des Insulinpens sind die Injektionen weniger unangenehm geworden.

Die Entwicklung und Verwendung moderner Insulinpumpen führt zu einer Reduktion diabetischer Stoffwechselentgleisungen und senkt sowohl bei pädiatrischen, wie auch bei erwachsenen Patienten die Menge des verbrauchten Insulins. Mit der Möglichkeit der Erweiterung um ein System zur kontinuierlichen Gewebsglukosemessung, erweist sich die vergleichsweise teure Insulinpumpentherapie bei Patienten, denen die zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung Probleme bereitet, als sinnvoll. Es kann bei jungen, körperlich sehr aktiven Patienten jedoch schwierig sein, das Verrutschen des Glukosesensors zu verhindern, was die Akzeptanz der Technologie vermindern kann.

Ein Ziel der Forschung in der Diabetestherapie ist es, den Patienten die täglichen Injektionen zu ersparen. Daher wird versucht, Insulinpräparate zu entwickeln, die sich über andere Wege applizieren lassen.

Bei der Inhalation von Insulin wurden Atemwegsirritationen beobachtet und es existieren keine Langzeitstudien, welche die Auswirkungen auf die Lunge dokumentieren. Zusätzlich konnten sich die verfügbaren Produkte am freien Markt noch nicht bewähren. Die perorale Insulingabe stellt den wohl patientenfreundlichsten Ansatz dar und ist Gegenstand intensiver Forschung. Die zu lösenden Probleme umfassen allerdings, wie auch bei der bukkalen Insulingabe, die geringe Bioverfügbarkeit und unerwünschte Nebenwirkungen. Nasal appliziertes Insulin weist eine etwas höhere Bioverfügbarkeit auf, ist aufgrund der

vermehrten Schleimhautsekretion und dem auftretenden Niesreiz aber nicht so angenehm zu verwenden, wie perorale Präparate.

Das künstliche Pankreas oder „closed-loop“-System zeigte bisher vielversprechende Ergebnisse. Studien wiesen bei Patienten mit einem „closed-loop“-System, wie auch bei Patienten unter Insulinpumpentherapie, eine Verminderung nächtlicher Hypoglykämie nach. Außerdem wirkten sich die Systeme positiv auf die Angst der Patienten vor hypoglykämischen Entgleisungen aus. Verbesserungspotenzial besteht in der Programmierung des Kontrollalgorithmus, der unterschiedliche alltägliche Stressfaktoren wie körperliche Belastung beim Sport oder grippale Infekte berücksichtigen muss.

Die Pankreas- und Inselzelltransplantationen verfolgen sogar das Ziel, die endogene Insulinproduktion wieder herzustellen, allerdings kommen sie nur für eine kleine Gruppe von Patienten in Frage. Diese berichten nach erfolgreich durchgeführter Transplantation von einer starken Verbesserung der Lebensqualität. Sowohl die glykämische Kontrolle, als auch das Ausmaß der diabetischen Spätfolgen, verbesserte sich bei Patienten nach einer Inselzelltransplantation. Ebenso stellt der Eingriff die hormonelle Gegenregulation bei Hypoglykämie wieder her. Nachteilig sind die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, die im Verdacht stehen, die Nieren zu schädigen. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis muss sich hier individuell (angesichts der langen Immunsuppression) als besonders vorteilhaft erweisen.

Die Stammzellforschung steht hinsichtlich der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 noch in den Kinderschuhen. Während die in vitro Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu insulinproduzierenden Zellen bereits gelungen ist, ist nicht klar ob diese Zellen in vivo überlebensfähig sind. Außerdem stellt sich die Frage, ob die Menge des sekretierten Insulins dieser IPCs nach erfolgreicher Transplantation ausreichen würde, um den Patienten von der externen Insulinzufuhr unabhängig zu machen.

11 Literaturverzeichnis

1. Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - Klinik - Therapie - Rehabilitation. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2005.
2. Herold G. Innere Medizin 2014. Köln; 2014.
3. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19th ed. Walter de Gruyter; 2012.
4. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe - Physiologie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
5. Roizen JD, Bradfield JP, Hakonarson H. Progress in understanding type 1 diabetes through its genetic overlap with other autoimmune diseases. *Curr Diab Rep*. 2015 Nov;15(11):102.
6. Hien P, Böhm B. Diabetes-Handbuch. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2010.
7. Pane JA, Coulson BS. Lessons from the mouse: potential contribution of bystander lymphocyte activation by viruses to human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1149–59.
8. Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J Diabetes*. 2015 Jun 25;6(6):828–39.
9. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 4;387(10035):2340–8.
10. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler A-G. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes*. 2011 Dec;60(12):3300–6.
11. Reed JC, Herold KC. Thinking bedside at the bench: the NOD mouse model of T1DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 May;11(5):308–14.
12. Eliaschewitz FG, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:2.
13. Hürter P, Kordonouri O, Lange K, Danne T. Kompendium pädiatrische Diabetologie. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2007.
14. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr*. 2009 Aug;155(2):190–3.e1.
15. Rendi-Wagner P, Arrouas M. Österreichischer Diabetesbericht 2013. Bundesministerium für Gesundheit; 2013.

16. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2015 Sep 8;314(10):1052–62.
17. Steffes M, Chavers B, Molitch M, Cleary P, Lachin J. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2159–67.
18. Schatz H, Ammon H, Balletshofer B, Behre A, Bottermann P, Bretzel R, et al. Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
19. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications. J Diabetes Res. 2016;2016:1379274.
20. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
21. Hien P, Böhm B. Diabetes 1x1 - Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2008.
22. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM, American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S78–9.
23. Eckardt A, Lobmann R. Der diabetische Fuß - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2005.
24. Kim SY. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015 Dec;20(4):179–86.
25. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2008 May;121(5):e1258–66.
26. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005 May;28(5):1245–9.
27. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, VanderWeele J, Jethi K, Fisher SJ. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. Diabetes. 2013 Oct;62(10):3570–81.
28. Roženková K, Güemes M, Shah P, Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015 Jun;7(2):86–97.
29. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012 Dec;4(4):169–81.

30. Koltin D, Daneman D. Dead-in-bed syndrome - a diabetes nightmare. *Pediatr Diabetes*. 2008 Oct;9(5):504–7.
31. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011 Mar;28(3):293–300.
32. Skinner JR, Marquis-Nicholson R, Luangpraseuth A, Cutfield R, Crawford J, Love DR. Diabetic Dead-in-Bed Syndrome: A Possible Link to a Cardiac Ion Channelopathy. *Case Rep Med*. 2014;2014:647252.
33. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):148–55.
34. Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy*. 2003 Dec;58(12):1317.
35. Hiort O, Danne T, Wabitsch M. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2010.
36. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Lange B. *Checkliste Pädiatrie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
37. Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Nov;6(6):375–88.
38. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000 Dec;49(12):2142–8.
39. Saboo B. Key elements of successful intensive therapy in patients with type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19(1):44–6.
40. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Investig*. 2016 Mar;6(1):1–9.
41. Selam J-L. Evolution of diabetes insulin delivery devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May;4(3):505–13.
42. Kostev K, Dippel F-W, Bierwirth R. Resource consumption and costs of treatment in patients with type 1 diabetes under intensified conventional therapy under German real-life conditions. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 May;7(3):736–42.
43. Chico A, Tundidor D, Jordana L, Saigi I, Maria MA, Corcoy R, et al. Changes in Insulin Requirements From the Onset of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Until Optimization of Glycemic Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Feb 5;8(2):371–7.

44. Cherubini V, Pintaudi B, Iannilli A, Pambianchi M, Ferrito L, Nicolucci A. Long-acting Insulin Analogs Effect on gh/igf Axis of Children with Type 1 Diabetes: a Randomized, Open-label, Two-period, Cross-over Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2016 Mar 29;
45. Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer S, et al. Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Apr 6;
46. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008 Jun;51(6):941–51.
47. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):729–40.
48. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32(1):21–39.
49. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes.* 2012 Feb;13(1):1–5.
50. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2010 Feb;14(11):iii – iv, xi – xvi, 1–181.
51. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer S, Stadler M, Bischof M, Zlamal-Fortunat S, et al. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Apr 6;
52. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):311–20.
53. Belhekar MN, Pai S, Tayade P, Dalwadi P, Munshi R, Varthakavi P. A case of hypersensitivity to soluble and isophane insulins but not to insulin glargine. *Indian J Pharmacol.* 2015 Apr;47(2):227–9.
54. Badik J, Chen J, Letvak K, So T-Y. Hypersensitivity Reaction to Insulin Glargine and Insulin Detemir in a Pediatric Patient: A Case Report. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* 2016 Feb;21(1):85–91.
55. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):783–91.

56. Nascimento J, Machado S. Pediatric-onset necrobiosis lipoidica. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2016 Feb;58(2):165–6.
57. Schober E, Rami B. Dermatological side effects and complications of continuous subcutaneous insulin infusion in preschool-age and school-age children. *Pediatr Diabetes.* 2009 May;10(3):198–201.
58. Kordonouri O, Biester T, Schnell K, Hartmann R, Tsioli C, Fath M, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Mar;9(2):206–8.
59. Brashier DBS, Khadka A, Anantharamu T, Sharma AK, Gupta AK, Sharma S, et al. Inhaled insulin: A “puff” than a “shot” before meals. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015 Sep;6(3):126–9.
60. Boss AH, Petrucci R, Lorber D. Coverage of prandial insulin requirements by means of an ultra-rapid-acting inhaled insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2012 Jul;6(4):773–9.
61. Chaturvedi K, Ganguly K, Nadagouda MN, Aminabhavi TM. Polymeric hydrogels for oral insulin delivery. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 2013 Jan 28;165(2):129–38.
62. Yaturu S. Insulin therapies: Current and future trends at dawn. *World J Diabetes.* 2013 Feb 15;4(1):1–7.
63. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2012 Jan;69(1):29–38.
64. Kumareswaran K, Evans ML, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: towards improved diabetes care. *Discov Med.* 2012 Feb;13(69):159–70.
65. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2016 Jun 30;
66. Ziegler C, Liberman A, Nimri R, Muller I, Klemenčič S, Bratina N, et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res.* 2015;2015:590308.
67. van Dellen D, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, Ghazanfar A, Forgacs B, Pararajasingam R, et al. Mortality in diabetes: pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013 May;28(5):1315–22.
68. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev.* 2004 Dec;25(6):919–46.
69. Hopt UT, Drognitz O. Pancreas organ transplantation. Short and long-term results in terms of diabetes control. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2000 Oct;385(6):379–89.

70. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):230–8.
71. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1436–45.
72. Rekitke NE, Ang M, Rawat D, Khatri R, Linn T. Regenerative Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus: From Pancreatic Islet Transplantation to Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3764681.
73. Lange K, Swift P, Pańkowska E, Danne T, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:77–85.
74. American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S72–5.
75. Konrad K, Vogel C, Bollow E, Fritsch M, Lange K, Bartus B, et al. Current practice of diabetes education in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: analysis based on the German/Austrian DPV database. *Pediatr Diabetes*. 2015 Nov 4;
76. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Apr 29;70:70–84.
77. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):323–39.
78. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: Challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):517–26.
79. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014 Aug;99(8):738–43.

