

Prä-Typ-1-Diabetes:

Kann die Entstehung eines Typ-1-Diabetes verhindert werden?

A. Scherbaum, Ulm

Der Typ-1-Diabetes (insulinpflichtiger Diabetes mellitus) ist Folge einer chronischen, nach dem heutigen Kenntnisstand irreversiblen und selektiven Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen des endokrinen Pankreas. Obwohl die Ätiologie der Erkrankung noch nicht geklärt ist, wird der Typ-1-Diabetes als eine Autoimmunerkrankung mit immunogenetischem Hintergrund angesehen. Dafür sprechen 1) die Immunhistologie des Pankreas mit lymphoplasmazellulären Infiltraten in den Pankreasinseln neu entdeckter Typ-1-Diabetiker. 2) Der Nachweis von für den Typ-1-Diabetes spezifischen humoralen und zellulären Autoimmunreaktionen. 3) Eine spezifische Assoziation mit Genen des Immunsystems und 4) eine Veränderung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung durch Behandlung mit Immunsuppressiva bei neu entdeckten Typ-1-Diabetikern.

Der Typ-1-Diabetes wird klinisch meist rasch, innerhalb von Tagen bis Wochen manifest. Untersuchungen der letzten 10 Jahre haben jedoch gezeigt, daß dieser Manifestation eine monate- bis jahrelange subklinische Phase vorangeht, in der schon die Insulinitis-spezifischen Autoimmunphänomene im Serum der gefährdeten Individuen nachzuweisen sind. Als Risikogruppen gelten 1) erstgradig Verwandte von Typ-1-Diabetikern; diese stellen 10–15% der Gesamtzahl der Typ-1-Diabetiker. 2) Neu entdeckte, nicht adipöse „Typ-2-Diabetiker“ mit einem Alter von unter 35 Jahren; bei diesen Individuen liegt manchmal eine autoimmune Insulinitis zugrunde, die sich in einem raschen Sekundärversagen mit Insulinpflichtigkeit innerhalb von 6–12 Monaten äußert. 3) Patienten mit einem autoimmunen Morbus Addison und 4) Patientinnen mit einem Schwangerschaftsdiabetes; ein geringer Teil der Frauen entwickelt später einen Typ-1-Diabetes.

Serologisch kann die prädiabetische Phase am Auftreten inselspezifischer Autoantikörper erkannt werden. Für die Praxis am wichtigsten sind die zytoplasmatischen Inselzellantikörper (ICA). Die meisten Daten lassen vermuten, daß bei denjenigen Personen, bei denen sich später ein Typ-1-Diabetes entwickelt, zunächst Antikörper gegen das 64KD Inselzellprotein Glutamat-Decarboxylase (GAD) entwickeln, dann ICA und zuletzt Insulinautoantikörper auftreten. Aufgrund der z.Zt. noch aufwendigen Nachweismethoden für GAD-Antikörper und Insulinautoantikörpern im Radioimmunoassay wird als Screeningtest nur die ICA-Bestimmung durchgeführt. Hohe ICA-Titer und der Nachweis komplementfixierender ICA sowie hochtitriger Insulinautoantikörper ist mit dem raschen Fortschreiten der Insulinitis in den manifesten Diabetes verbunden. Die eingeschränkte Betazell-Funktion kann zuerst an einen Verlust der schnellen Phase der Insulinsekretion im intravenösen Glukosetoleranztest nachgewiesen werden. Dagegen bleibt der Nüchternblutzucker und auch der orale Glukosetoleranztest meist bis kurz vor Manifestation des Diabetes normal.

Bei Manifestation des Typ-1-Diabetes sind schon über 90% der Betazell-Masse zerstört. Durch eine Behandlung mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A kann bei etwa einem Drittel der Patienten, die man innerhalb der ersten 6 Wochen nach Manifestation des Diabetes behandelt, über etwa 1–1½ Jahre von der Insulinpflichtigkeit befreien. Selbst bei Weiterführung dieser Therapie sind jedoch nach 3 Jahren fast alle behandelten Individuen auf Dauer insulinpflichtig. Versuche, den Diabetes in der prädiabetischen Phase zu behandeln, müssen berücksichtigen, daß es sich hierbei um klinisch gesunde Individuen handelt, so daß aggressive Therapien nicht erlaubt sind. Offene Feldstudien lassen vermuten, daß es mit Nicotinamid, einem Vitamin-B-6-Abkömmling, gelingen könnte, die Manifestation des Typ-1-Diabetes in dieser Phase zu verhindern oder zu verzögern. Entsprechende Doppelblindstudien sind nun im Gange.