

Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Klinische Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. Michael Roden

Metabolische und immunologische
Charakterisierung des latenten autoimmunen
Diabetes im Erwachsenenalter im Vergleich
zum Typ 1 und Typ 2 Diabetes in der
German Diabetes Study

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michaela Scholz
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Michael Roden

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Meinen Eltern

Publikation

Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, Bódis K, Karusheva Y, Scholz M, Markgraf DF, Burkart V, Schloot NC, Müssig K, Szendroedi J, Roden M for the GDS Group Metabolic characteristics of recently diagnosed adult-onset autoimmune diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Feb 1;103(2):429-437. doi: 10.1210/jc.2017-01706.

Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus stellt weltweit eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen dar. Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, den weitaus häufigsten Formen der Erkrankung, treten insbesondere bei Erwachsenen auch Diabetesfälle auf, die Merkmale beider Krankheitsformen aufweisen. Diese Krankheitsfälle werden häufig als latenter autoimmuner Diabetes des Erwachsenenalters (LADA) beschrieben und im Folgenden als AK+/Ins- (Antikörper+/Insulin-) bezeichnet. Die vorliegende Arbeit untersucht bei diesen Patienten neben klinischen und immunologischen auch metabolische Charakteristika wie Insulinsensitivität und -sekretion im Vergleich zu Patienten mit einem klassischem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Für die Untersuchungen wurden insgesamt 773 Patienten, die die Kriterien für einen Diabetes mellitus Typ 1 (211 Patienten) und Typ 2 (514 Patienten) gemäß der ADA (American Diabetes Association) erfüllten, sowie 48 AK+/Ins- Patienten aus der Deutschen Diabetes Studie ausgewählt. Neben der Erhebung von anthropometrischen und metabolischen Variablen, wurden Blutentnahmen zur Bestimmung von diabetesassoziierten Antikörpern gegen Insel-Zellen und Glutamat-Decarboxylase (ICA und GADA) und von Immunmarkern wie Interleukin-18 (IL-18), Interleukin-6 (IL-6), E-Selectin, lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM), hoch-sensitives C-reaktives-Protein (hsCRP) vorgenommen. Der Glukagonstimulationstest und der intravenöse Glukosetoleranztest dienten der Bestimmung der Insulinsekretion. Die Insulinsensitivität wurde mit Hilfe des hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Test ermittelt.

AK+/Ins- Patienten hatten im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 höhere Werte für Body-Maß-Index (BMI), Taillen-Hüft-Ratio, Fettmasse, Blutdruck, hsCRP und Insulinsekretion, aber niedrigere High-Density-Lipoprotein (HDL) Konzentrationen. AK+/Ins- Patienten wiesen niedrigere Werte von BMI, Taillen-Hüft-Ratio, Fettmasse, HDL, Low-Density-Lipoprotein (LDL), Triglyceriden, Insulinsekretion, und Insulinresistenz als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass AK+/Ins- Patienten immunologische Merkmale von Diabetes mellitus Typ 1 und metabolische Merkmale von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 aufweisen. Ihre Insulinsekretionsleistung liegt zwischen jener der beiden Diabetes Typen. Hinsichtlich der Insulinsensitivität unterscheiden sich AK+/Ins- Patienten nicht von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Summary

Diabetes mellitus is one of the most common metabolic disorders worldwide. In addition to diabetes mellitus type 1 and type 2, which are by far the most common forms of the disease, diabetes cases also occur – particularly in adults – that exhibit symptoms of both forms of the disease. These disease cases were usually described as latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) and named as AK+/Ins- (antibody+/insulin-) below. The present work analyzes the clinical, immunological and metabolic characteristics like insulin sensitivity and insulin secretion of these patients compared to patients with typical diabetes mellitus type 1 and type 2.

A total of 773 patients meeting the criteria for diabetes mellitus type 1 (211 patients) and type 2 (514 patients), as defined by the ADA (American Diabetes Association), and 48 AK+/Ins- patients were selected from the German Diabetes Study. In addition to collecting anthropometric and metabolic variables, blood samples were used to determine diabetes-associated antibodies against islet cells and glutamic acid decarboxylase (ICA and GADA) as well as immune markers such as interleukin-18 (IL-18), interleukin-6 (IL-6), E-selectin, sICAM, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). The glucagon stimulation test and intravenous glucose tolerance test were used to determine insulin secretion. Insulin sensitivity was determined using the hyper-insulinemic euglycemic clamp test.

When compared to patients with diabetes mellitus type 1, AK+/Ins- patients had higher values for body mass index (BMI), waist-hip ratio, fat mass, blood pressure, hsCRP and insulin secretion, but lower high density lipoprotein (HDL) concentrations. AK+/Ins- patients exhibited lower values for BMI, waist-hip ratio, fat mass, HDL, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides, insulin secretion and insulin resistance than patients with diabetes mellitus type 2.

The results of the present work indicate that AK+/Ins- patients exhibit immunological characteristics of diabetes mellitus type 1 and metabolic characteristics of diabetes mellitus type 1 and type 2. Their insulin secretion capacity lies between those of the two diabetes types. Regarding insulin sensitivity, AK+/Ins- patients do not differ from patients with diabetes mellitus type 1.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AAb	Auto-Antikörper
ADA	American Diabetes Association
AK	Antikörper
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Antigen präsentierende Zelle
ASS	Acetylsalicyl-Säure
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index
ChE	Cholinesterase
CK	Creatinkinase
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CTLA4	Polyphormic-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein-4
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDS	Deutsche Diabetes Studie
ELISA	enzyme-linked Immunosorbent Assay
ft4	Thyroxin
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GADA	Glutamat-Decarboxylase-Antikörper
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIP	Gastric-inhibitory Peptide
GLP	Glukagon-like-Peptide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Abkürzungsverzeichnis

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSK3	Glykogen-Synthase-Kinase-3
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-Density-Lipoprotein
HEC	hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp
HLA	human leukocyte antigen
hsCRP	High sensitive C reactive protein
IAA	Insulin Autoantikörper
IA2A	Tyrosin-Phosphatase Antikörper
IAK	Insulin Antikörper
ICA	Inselzell-Antikörper
IFIHN	Interferon-Induced-With-Helicase-C-Domain-1
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IL2RA	Interleukin-2-Rezeptor-alpha
Ins	Insulin
IRS	Insulin Rezeptor Substrat
JDFU	Juvenile Diabetes Foundation Units
K	Kalium
KCNJ11	Potassium-Voltage-Gated-Channel-Subfamily-J-Member-11
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
m	männlich
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration

Abkürzungsverzeichnis

MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
Mg	Magnesium
MHC	Major histocompatibility complex
Min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
n	Anzahl
Na	Natrium
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NYHA	New York Heart Association
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Pikogramm
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKB	Proteinkinase B
PKC	Proteinkinase C
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren- γ
PTPN22	Protein-Tyrosine-Phosphatase-non-Rezetor-Type-22
RIA	radioimmunoassay
sICAM	lösliches interzelluläres-Adhäsionsmolekül-1
T1D	Typ 1 Diabetes
T2D	Typ 2 Diabetes
TCF7L2	Transcription-Factor-7-like-2
TMB	Tetramethylbenzidine
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α

Abkürzungsverzeichnis

TSH	Thyreotropin
U	Units
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
ZNT8	Zink-Transporter-Antikörper-8

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	I
SUMMARY	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 DIABETES MELLITUS	3
1.1.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION DES DIABETES MELLITUS	3
1.1.2 DIAGNOSTIK DES DIABETES MELLITUS	5
1.1.2.1 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2	6
1.1.2.2 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1	9
1.1.2.2.1 Mögliche Auslöser des Diabetes mellitus Typ 1	12
1.1.2.3 Charakterisierung von Patienten mit besonderem Verlauf des Diabetes mellitus	13
2 ZIELE DER ARBEIT	17
3 METHODEN	18
3.1 PROBANDENAUSWAHL	18
3.1.1 ZIELE UND PROBANDENAUSWAHL DER DEUTSCHEN DIABETES STUDIE	18
3.1.2 STUDIENDESIGN	19
3.1.3 STUDIENUNTERSUCHUNGEN	19
3.1.3.1 Anamnese und körperlicher Status	19
3.1.3.2 Blutdruckmessung	19
3.1.3.3 Anthropometrie	20
3.1.3.4 Bioimpedanz	20
3.1.3.5 Blutbild und Antikörper	21
3.1.3.5.1 Blutbild	21
3.1.3.5.2 Immunologische Marker	22
3.1.3.6 Glukagonstimulationstest	22
3.1.3.7 intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT)	22
3.1.3.8 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp (HEC)	23
3.1.4 LABORMETHODEN	24
3.1.4.1 Sandwich Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Sandwich ELISA)	24
3.1.4.2 Radio-Immuno-Assay (RIA)	24
3.1.4.3 Indirekte Immunfluoreszenz	25
3.1.5 STATISTIK	25

Inhaltsverzeichnis

4	MATERIAL, AUSRÜSTUNG UND GERÄTE	26
4.1	VERBRAUCHSMATERIALIEN	26
4.2	INFUSIONSLÖSUNGEN	28
4.3	AUSRÜSTUNG	29
4.4	GERÄTE UND PROGRAMME	30
4.5	HERSTELLERNACHWEIS	31
5	ERGEBNISSE	33
5.1	PATIENTENKOLLEKTIV	33
5.2	BASISCHARAKTERISTIKA DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTEN	35
5.3	ANTIKÖRPER UND IMMUNMARKER	36
5.4	METABOLISCHE CHARAKTERISTIKA	38
5.5	KÖRPERFETTANTEIL	39
5.6	INSULINSEKRETION	40
5.7	INSULINRESISTENZ	46
6	DISKUSSION	48
6.1	BASISCHARAKTERISTIKA	48
6.2	ANTIKÖRPER UND IMMUNMARKER	50
6.3	METABOLISCHE CHARAKTERISTIKA	54
6.4	KÖRPERFETTANTEIL	56
6.5	INSULINSEKRETION	57
6.6	INSULINRESISTENZ	59
6.7	ZUSAMMENFASSUNG	61
7	LITERATURVERZEICHNIS	63
8	DANKSAGUNG	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv	34
Abbildung 2: Blutglukose-Konzentration	40
Abbildung 3: C-Peptid-Konzentration	42
Abbildung 4: Insulinkonzentration	43
Abbildung 5: M-Werte.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorgehen zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus	6
Tabelle 2: Versuche einen LADA zu definieren.....	16
Tabelle 3: Basischarakteristika der Patienten bei Studieneinschluss	35
Tabelle 4: Anzahl der Antikörper-positiven Patienten	36
Tabelle 5: Diabetesassoziierte Immunmarker	37
Tabelle 6: Metabolische Charakteristika	38
Tabelle 7: Fettanteil.....	39
Tabelle 8: iAUC von C-Peptid, Insulin und Blutglukose im ivGTT	44
Tabelle 9: Insulin- und C-Peptid- Konzentration im Glukagonstimulationstest.....	45
Tabelle 10: Unterschiede AK+/Ins- zu Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	61

Einleitung

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus ist mit geschätzten 425 Millionen betroffenen Menschen auf der Welt eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen. Im Jahr 2017 werden geschätzt ca. 4 Millionen Menschen weltweit an den Folgen der erhöhten Blutglukose versterben.¹ Mit zunehmender Dauer der Diabetes-Erkrankung manifestieren sich häufig Folgeerkrankungen, die zum einen Augen, Nieren oder das Nervensystem (sogenannte mikroangiopathische Folgeerkrankungen) oder durch eine Makroangiopathie das Herz, Gehirn oder die peripheren Arterien betreffen können.² Insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus eine Gesamtmortalität von 75 % dar, wobei die koronare Herzerkrankung den größten Anteil bildet.³ Sowohl bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, als auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sich das Risiko für eine koronare Herzerkrankung mit zunehmender Dauer der Diabetes-Erkrankung.⁴ Bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt die Inzidenz für einen Herzinfarkt bei weiblichen Patienten 5,9-fach und bei männlichen Patienten 3,7-fach höher als bei gesunden Personen.³ Im Vergleich zu nicht-diabetischen Personen ist das Auftreten eines Apoplex für Patienten mit einem Diabetes mellitus um den Faktor zwei bis drei gesteigert.⁵ Die Entstehung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wird durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus fast verdoppelt.⁶ Sie ist, neben Fußdeformitäten, diabetischer Neuropathie und Hornhautschwielen, ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten des diabetischen Fußsyndroms. Nicht selten müssen betroffene Extremitäten amputiert werden. In Deutschland werden jährlich von 15000 Amputationen an Ober- und Unterschenkeln 60 % bei Patienten mit einem Diabetes mellitus durchgeführt.⁷ Die diabetische Neuropathie stellt eine mikroangiopathische Komplikation dar und kann neben dem somatischen auch das autonome Nervensystem betreffen. Von ihr sind ca. 30 % der Patienten mit einem Diabetes mellitus betroffen.⁸ Besonders die sensomotorische Neuropathie tritt distal und symmetrisch auf und verläuft in mehr als 50 % der Fälle asymptomatisch.⁹ Des Weiteren betrifft die periphere Neuropathie die Zehen, Füße, Beine, Hände und Arme. Ist das autonome Nervensystem betroffen, so sind Herz, Blutgefäße, Verdauungstrakt, Urogenitaltrakt, Schweißdrüsen, Augen und Lunge betroffen. Bei der proximalen Neuropathie ist besonders der Rumpf mit Rücken und Abdomen betroffen. Fokal kann die diabetische Neuropathie die Augen, Ohren und die Muskulatur betreffen.^{8,10} Die diabetische Retinopathie betrifft Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (24-27 %) fast doppelt so häufig, wie Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (9-16 %).¹¹ Insgesamt ist das Risiko zu erblinden bei Patienten

Einleitung

mit einem Diabetes mellitus fünffach höher, als bei Personen, die keinen Diabetes mellitus aufweisen.³ Die häufigste Komplikation bei Patienten mit einem Diabetes mellitus stellt die Nierenerkrankung dar. Im Verlauf des Diabetes mellitus entwickeln 20-40 % der Patienten eine diabetische Nephropathie. Unbehandelt, beziehungsweise ohne Nierenersatztherapie, führt die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium zum Tod des Patienten.¹²

Alleine in Deutschland leben laut aktuellen Untersuchungen ca. 7,5 Millionen Menschen (inkl. Dunkelziffer) mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, was einem Anteil von ca. 12 % der Bevölkerung entspricht. Jedoch bezieht sich diese Schätzung auf die Altersgruppe von 20-79 Jahre, so dass Patienten mit einem Diabetes mellitus jünger als 20 Jahre und älter als 80 Jahre nicht berücksichtigt werden und die Zahl wohlmöglich um mehr als 1 Million Betroffene höher liegt.^{13,14} Geschätzte 5-10 % aller Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland leiden an einem Diabetes mellitus Typ 1. Der überwiegende Anteil mit 80-90 % entfällt auf den Diabetes mellitus Typ 2, den restlichen Anteil mit 5-15 % bilden Patienten mit selteneren Diabetesformen, wie einem Gestationsdiabetes und weiteren sekundären Diabetesformen.^{2,3,15} Allerdings wurde in der Kooperativen-Gesundheitsforschung-in-der-Region-Augsburg-Studie (KORA-Studie) bereits 2003 gezeigt, dass die Prävalenz des unentdeckten Diabetes mellitus in Deutschland in etwa der Höhe der bereits bekannten Fälle des Diabetes mellitus entspricht, so dass von einer weitaus höheren Anzahl an Patienten ausgegangen werden muss.¹⁶

Die hohe Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus bringt somit auch sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich. So betragen die direkten Kosten für die Behandlung eines Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland laut Untersuchungen der Kosten-des-Diabetes-Mellitus-Studie (KoDiM-Studie) ca. 5300 € pro Jahr, die Kosten für einen Nicht-Diabetiker ca. 2800 € pro Jahr. Die Differenz, die sogenannten Diabetes-Exzess-Kosten, betrug somit 2500 € pro Jahr, wobei die Ausgaben für die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus, insbesondere die Komplikationen an Augen, Nieren, Füßen, sowie kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen mit ca. 75 % den größten Anteil an den Kosten ausmachten.¹⁷ Die eigentliche Behandlung der Grunderkrankung Diabetes mellitus schlug nur mit 25 % der Gesamtausgaben zu Buche. Somit belasten die direkten Kosten das Gesundheitssystem mit rund 15 Milliarden Euro im Jahr.^{18,19} Die indirekten Kosten entfallen auf die Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung, die im Jahr ca. 8 Milliarden Euro als Diabetes-Exzess-Kosten ausmachen.¹⁷ Insgesamt wird das Gesundheitssystem also jährlich mit 23 Milliarden Euro für die Behandlung und Folgen des Diabetes mellitus belastet.¹⁸ Da in Zukunft mit einer weiteren Zunahme der Zahl der an Diabetes mellitus Erkrankten zu

Einleitung

rechnen ist, wird das Gesundheitssystem noch stärker belastet werden. Um diese Kosten reduzieren zu können, ist vor allem eine effiziente und kausale Behandlung der bereits erkrankten Patienten notwendig.¹⁷

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist definiert durch eine chronische Hyperglykämie. Ursächlich ist eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinsensitivität oder eine Kombination beider Störungen.² Bereits 1965 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Empfehlung zur Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus erstellt.²⁰ Im Laufe der Jahre wurde diese der aktuellen Entwicklung der Wissenschaft angepasst und zwischen den Fachgesellschaften harmonisiert.^{2,21,22}

- Diabetes mellitus Typ 1:
 - Zerstörung der Betazellen, absoluter Insulinmangel
 - durch Autoimmunprozess (Typ 1a)
 - Idiopathisch (Typ 1b)
 - Latenter autoimmuner Diabetes des Erwachsenen (LADA)
- Diabetes mellitus Typ 2
- Diabetes mellitus Typ 3 (andere spezifische Diabetes-Typen)
 - genetische Defekte der Betazell-Funktion
 - genetische Defekte der Insulinwirkung
 - pathologische Prozesse des exokrinen Pankreas
 - Endokrinopathien
 - induziert durch Medikamente, Drogen oder Chemikalien
 - Infektionsassoziiert
 - Seltene, immunvermittelte Diabetes-Formen
 - Stiff-Man-Syndrom
 - Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper
 - mit Diabetes assoziierte Syndrome
- Diabetes mellitus Typ 4
 - Gestationsdiabetes

Sowohl der Diabetes mellitus Typ 1, als auch der Diabetes mellitus Typ 2 weisen einige typische Charakteristika auf:

Einleitung

Während der Diabetes mellitus Typ 1 typischerweise im Kinder- und Jugendalter auftritt, sich aber grundsätzlich in jedem Alter manifestieren kann, findet sich der Diabetes mellitus Typ 2 eher im Erwachsenenalter ab dem 40. Lebensjahr. Allerdings gibt es mittlerweile auch Erkrankungen an Diabetes mellitus Typ 2 bei adipösen Kindern und Jugendlichen.²³

Durch die fortschreitende Abnahme der Insulinsekretion und dadurch zunehmenden Hyperglykämie kommt es zur klinischen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 mit den Symptomen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Unbehandelt führt die Erkrankung unweigerlich zum Tod des Patienten.²⁴ Die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 kann dabei individuell verschieden ablaufen: Von einer gestörten Glukosetoleranz über leicht auffällig erhöhte Nüchtern-Blutglukose-Werte bis hin zum fulminant verlaufenden ketoazidotischen Koma.²³

Dagegen können bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bis zur Diagnosestellung viele Jahre vergehen. Oftmals handelt es sich um eine Zufallsdiagnose bei einer Vorsorgeuntersuchung, im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer anderen Erkrankung oder durch das Auftreten von Symptomen durch bereits vorliegende Spätschäden, wie z.B. Empfindungsstörungen in den Beinen und Füßen, Minderung der Sehschärfe, schlecht heilende Wunden an den Füßen, KHK, Apoplex, Herzinfarkt. Nur selten wird der Patient durch die typischen Symptome Polyurie, Polydipsie, Nachlassen der Muskelkraft oder vermehrte Haut-/Schleimhautinfektionen auf seine Erkrankung aufmerksam.²⁵

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 weisen zumeist einen schlanken Phänotyp auf, wohingegen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 häufiger übergewichtig sind. Charakteristisch für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ist der frühzeitige Bedarf einer Insulintherapie aufgrund des progredienten Versagens der Insulinsekretion. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sind meist erst nach einigen Jahren auf eine Insulinsubstitution angewiesen, da sie am Krankheitsbeginn häufig eine erhöhte, jedoch aufgrund der Insulinresistenz inadäquate Insulinsekretion aufweisen. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 können gegen Betazellstrukturen oder Insulin gerichtete Antikörper als Ausdruck der Autoimmunreaktion nachgewiesen werden, die bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 fehlen.²³

Einleitung

1.1.2 Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat 2016 folgende Kriterien zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus festgelegt: HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol) oder Gelegenheits-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) oder Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) oder oGTT-2-h-Wert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).²¹ Falls bei der Messung des HbA1c-Wertes mit einer Verfälschung zu rechnen ist, kann dieser zur Diabetesdiagnose nicht zuverlässig angewandt werden und es muss primär die Messung der Plasmaglukose zur Diagnosestellung herangezogen werden. Zur Verfälschung der HbA1c-Bestimmung führen beispielsweise Varianten im Aufbau des Hämoglobins (z.B.: HbS, HbE, HbF, u.a.), eine abnorme Lebensdauer von Erythrozyten (z.B.: Anämien, Leber- und Nierenerkrankungen), Urämie, Aspirin-Dauertherapie, Vitamin-C- und -E-Einnahme und eine vorliegende Schwangerschaft.²¹ Treten typische Symptome eines Diabetes mellitus auf, muss parallel zur Bestimmung des HbA1c eine Messung der Plasmaglukose erfolgen. Liegt ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus vor, so kann zuerst die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgen. Nach seiner Höhe richtet sich das weitere diagnostische Vorgehen:

- Beträgt die Höhe des HbA1c $< 5,7$ % (< 39 mmol/mol), so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Diabetes mellitus vor.
- Beträgt die Höhe des HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol), so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Diabetes mellitus vor und es ist eine entsprechende Therapie einzuleiten.
- Liegt der Wert des HbA1c zwischen $5,7$ % und $6,5$ % (39 bis < 48 mmol/mol), so ist ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zur Diagnosestellung verpflichtend.²¹

Der oGTT wird am Morgen durchgeführt. Der Patient soll hierzu seit mindestens 10 Stunden nüchtern sein und in den letzten drei Tagen mindestens 150 g Kohlenhydrate pro Tag zu sich genommen haben. Der Patient trinkt 75 g Glukose, aufgelöst in 250-300 ml Wasser, in einem Zeitraum von 5 Minuten. Die Blutglukosewerte werden vor und 120 Minuten nach Einnahme der Flüssigkeit gemessen. Das Vorgehen zur Diagnosestellung erfolgt nach dem Schema wie in Tabelle 1 dargestellt:²¹

Einleitung

Tabelle 1: Vorgehen zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus

HbA1c 5,7-6,5 % (39-48 mmol/mol) oder erhöhtes Diabetes-Risiko		
↓		
Messung Nüchtern-Glukose und Durchführung oGTT lt. WHO-Standard ²⁶		
↓	↓	↓
Nüchtern-Plasmaglukose <100 mg/dl und/oder im oGTT Nüchtern-Plasmaglukose <100 mg/dl und 2h- Plasmaglukose im oGTT <140 mg/dl	Nüchtern-Plasmaglukose 100-125 mg/dl und/oder 2h- Plasmaglukose im oGTT 140-199 mg/dl	Nüchtern-Plasmaglukose ≥126 mg/dl und/oder 2h- Plasmaglukose im oGTT ≥200 mg/dl
Kein Diabetes Keine Therapie notwendig	Gestörte Glukosetoleranz: Lifestyle-Änderung, Risikofaktoren-Abklärung, erneute Vorstellung nach 1 Jahr	Diagnose Diabetes Therapie ist einzuleiten

Abkürzungen: HbA1c-Hämoglobin A1c, oGTT-oraler-Glukose-Toleranztest, WHO-Weltgesundheitsorganisation

1.1.2.1 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist charakterisiert durch eine sich auf der Basis einer verminderten Insulinsensitivität entwickelnden zunehmenden Insulinsekretionsstörung, woraus eine Hyperglykämie resultiert.²⁷

Unumstritten ist vorliegendes Übergewicht, bzw. Adipositas einer der Auslösefaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Insbesondere der ungesunde Lebensstil mit wenig körperlicher Aktivität und dem übermäßigen Verzehr energiereicher Nahrung tragen zur Entstehung der Adipositas bei.²⁸ Rauchen und der übermäßige Genuss von Alkohol erhöhen ebenfalls das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.^{29,30}

Diverse genetische Determinanten konnten in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 identifiziert werden. Dabei sind ca. 2/3 aller Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 familiär vorbelastet. Zwar liegt ein Zusammenhang zwischen einer Adipositas und einem Diabetes mellitus Typ 2, wie schon oben beschrieben, auf der Hand, allerdings besitzen beide Stoffwechselstörungen ihre eigenen Genloci, die auch unabhängig voneinander zu der einen oder anderen Stoffwechselstörung führen können.^{31,32}

Einleitung

Freie Fettsäuren bewirken eine Störung der Funktion der Betazellen mit geringerer Insulinsekretion. In der Folge nimmt die hepatische Glukoseproduktion zu und die Glukoseaufnahme in die Muskulatur ab. Hieraus resultiert ein erhöhter Blutglukosespiegel. Zudem wird durch den Insulinmangel die Lipolyse nicht gehemmt und es kommt zur vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren. Die erhöhte Blutglukose und die erhöhten freien Fettsäuren im Blut führen sowohl zu einer weiteren Hemmung der Insulinsekretion, als auch zu einer weiteren Insulinresistenz.³³

In der Muskulatur kommt es bei der Bindung von Insulin an den Insulin-Rezeptor zu einer Phosphorylierung des Tyrosin-Restes am Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1), wodurch die Phosphatidylinosin-3-Kinase (PI3-K) aktiviert wird. Dies führt zu einer Translokation von GLUT4-Transportern in die Zellmembran und somit zu einer Aufnahme der Glukose in die Zelle. Bei einem Überangebot an freien Fettsäuren kommt es in der Muskelzelle zu einem Anstieg der Diacylglycerole, welche nun zu einer Aktivierung der Proteinkinase C θ (PKC) führen. Diese wiederum führt zu einer inhibitorischen Phosphorylierung, insbesondere des Serin-Restes 1101 des IRS-1, wodurch die Aktivierung der PKC θ und somit die Translokation des GLUT4-Transporters ausbleiben.^{34,35}

In der Leber wird durch bestimmte Diacylglycerole die PKC ϵ , die in besonders hoher Konzentration bei Fettleber vorkommt, aktiviert. Hierdurch kommt es durch die Phosphorylierung eines Threonin-Restes am Insulin-Rezeptor zu einer Inaktivierung des Rezeptors. Insulin kann seine Wirkung am Rezeptor nicht mehr entfalten und es folgt die Hemmung der Glykogen-Synthese, der Lipogenese und eine Steigerung der Glukoneogenese.^{36,37}

Weiterhin werden aus spezifischen Fettgewebs-Makrophagen im Fettgewebe die Entzündungsmediatoren TNF α und IL-6 sezerniert. Sie hemmen ebenfalls die Insulinwirkung im Fettgewebe und fördern somit die Insulinresistenz.³⁸ Erhöhte Konzentrationen an TNF α führen über eine Phosphorylierung des Insulin-Rezeptors am Serin-Rest vermutlich zu einer Desensibilisierung des Rezeptors für Insulin und somit auch zu einer Insulinresistenz.³⁹

Interleukine stellen Botenstoffe des Immunsystems dar. So werden als mögliche weitere an der Entstehung einer Insulinresistenz beteiligte Entzündungsmediatoren u.a. IL-6 und IL-18 genannt. Wie bereits oben erwähnt wird IL-6 im Fettgewebe produziert und scheint einen positiven Einfluss auf die Entwicklung einer Insulinresistenz beziehungsweise des Diabetes mellitus Typ 2 zu haben.⁴⁰ Erhöhte Plasma-Werte des IL-18 konnten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden. Daneben scheint es auch an der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 beteiligt zu sein.⁴¹ Des Weiteren werden die Adhäsions-Moleküle

Einleitung

lösliches-interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM) und E-Selectin in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus Typ 2 genannt. Man vermutet eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und der Entstehung einer Arteriosklerose.^{42,43} Besonders die Arteriosklerose stellt einen Risikofaktor für das Auftreten von makroangiopathischen Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus dar.⁴⁴

Mehr als 68 Genvarianten scheinen an der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt zu sein.⁴⁵ Eine besonders hohe Assoziation zeigen hierbei die Gen-Varianten auf Peroxisom-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren- γ (PPAR γ), Transcription-Factor-7-like-2 (TCF7L2) und Potassium-Voltage-Gated-Channel-Subfamily-J-Member-11 (KCNJ11).⁴⁶ Eine Variation in der Aminosäuren-Sequenz des PPAR γ -Gen geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 einher.⁴⁷ TCF7L2 stellt einen Transkriptionsfaktor dar, der in die WNT-Signalkaskade eingreift.⁴⁸ Hieraus resultiert eine reduzierte Insulinfreisetzung aus den Betazellen.⁴⁷ Mutationen im Gen KCNJ11 führen zu einer verlängerten Öffnung des ATP-abhängigen-Kalium-Kanals. Es kommt zu einer Abnahme der Aktivität und ATP-Sensitivität des Kalium-Kanals, woraus neben einer verminderten Erregbarkeit der Betazellen auch eine verminderte Insulinfreisetzung resultiert.⁴⁹

Auch Vorgänge in den Mitochondrien von Insulin-sensitiven Geweben scheinen an der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt zu sein: Durch die erhöhte Konzentration von Glukose und freien Fettsäuren, werden die β -Oxidation und der Trikarbonsäure-Zyklus in den Mitochondrien gesteigert. Hieraus resultiert eine Erhöhung freier Sauerstoffradikale. Freie Sauerstoffradikale und die erhöhte Konzentration an Glukose führen neben einer Schädigung der Mitochondrien, auch zu einer direkten Schädigung der Betazellen.²⁵ Zudem wird durch die Zunahme der Sauerstoffradikale und Abbauprodukte der Fettsäuren (Ceramide und Diacylglycerin) die Signalkaskade des Insulins gehemmt, wodurch eine Insulinresistenz und Hyperglykämie entstehen.^{50,25} Ceramide und Diacylglycerole aktivieren die Proteinkinase C, die zu einer Aktivierung der Serin-/Threoninkinase führt. Nachfolgend kommt es zu einer Hyperphosphorylierung des Insulin-Rezeptor-Substrates. Im Folgenden kommt es zu einer Hemmung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-Kinase). Hieraus resultiert eine Abnahme der Proteinkinase-B-Aktivität (PKB), wodurch eine Reduktion der Translokation der GLUT4-Transporter in die Zellmembran erfolgt. Zusätzlich kommt es zu einer Steigerung der Glykogen-Synthase-Kinase-3 (GSK3), wodurch die Glykogen-Synthese gehemmt wird. Über die Inaktivierung des Proteins Mechanistic-Target-of-Rapamycin (mTOR) wird die Zellapoptose gefördert.⁵¹

Einleitung

Vermutlich spielen auf enterohormoneller Ebene die Hormone Gastro-inhibitorisches Peptid (GIP) und Glukagon-ähnliches-Peptid 1 (GLP-1) eine Rolle in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2. GIP wird durch Fett und Glukose aus den K-Zellen des Duodenums und Jejunums freigesetzt und fördert die Insulinsynthese. GLP-1, sezerniert aus den L-Zellen des distalen Jejunum, Ileum und Kolon, vermittelt zum einen, über die Verlangsamung der Magenentleerung, ein Sättigungsgefühl und zum anderen fördert es ebenfalls die Insulinsynthese.⁵² Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wird vermehrt GIP sezerniert, wobei allerdings eine Resistenz gegen die Stimulation von Insulin durch GIP vorliegt. Die GLP-1 Sekretion ist vermindert, wodurch ein Sättigungsgefühl und die Insulinsynthese fehlen.⁵² Zudem liegt bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 keine verminderte postprandiale Glukagon-Sekretion, vermittelt über GLP-1 vor, so dass auch hierdurch erhöhte Blutglukosewerte entstehen können.⁵³

Weiterhin wurde festgestellt, dass die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bereits im fetalen Stadium gebahnt werden kann. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einem späteren Übergewicht dabei das höchste Risiko besitzen, eine Insulinresistenz und einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.⁵⁴

1.1.2.2 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1

Dem Diabetes mellitus Typ 1a liegt eine zunehmende Zerstörung der Betazellen des Pankreas durch eine autoimmune Reaktion zugrunde. Davon unterschieden wird der seltene, idiopathische Diabetes mellitus Typ 1b, dessen Ursache unbekannt ist und bei dem keine Autoantikörper nachgewiesen werden können.⁵⁵

Verschiedene Auslöser zur Entstehung des Diabetes mellitus Typ 1 werden diskutiert, wobei es eine genetische Prädisposition gibt. Die Initiierung der immunvermittelten Zerstörung der Betazellen der Langerhans'schen Inseln erfolgt wahrscheinlich durch einen oder mehrere sogenannte Triggerfaktoren. Beim Diabetes mellitus Typ 1a handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion, bei der Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems miteinander agieren.⁵⁶ Besonders die CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen spielen hierbei eine wichtige Rolle. In der initialen Phase werden, bedingt durch verschiedene Auslöser, aus den Betazellen freigesetzte Antigene durch dendritische Zellen aufgenommen und zu den ortsständigen Lymphknoten transportiert. Die Antigene werden nun über MHC-II-Moleküle den CD4⁺-T-Zellen präsentiert. Zusätzlich werden von Makrophagen Interleukine freigesetzt, die

Einleitung

die CD4⁺-T-Zellen aktivieren. Auch B-Lymphozyten präsentieren pankreatische Antigene und schütten Antikörper aus. Die aktivierten CD4⁺-T-Zellen wandern zurück in den Pankreas und zerstören hier über die Freisetzung von Zytokinen und IFN- γ die Betazelle. Natürliche Killerzellen binden über spezielle Liganden an die Oberfläche der Betazelle und schütten ebenfalls IFN- γ aus. IFN- γ führt zu einer Überexpression von MHC-I-Molekülen auf der Betazell-Oberfläche. Hierüber binden CD8⁺-T-Zellen an die Betazelle, die wiederum Zytokine freisetzen, die zum Tod der Betazelle führen. Makrophagen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen, CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen setzen TNF α frei, welches an die Betazelle bindet und ebenfalls ihren Tod induziert.^{57,58} Mit zunehmender Anzahl an aktivierten T-Zellen steigt auch die Effizienz der Zerstörung der Betazellen, was auch mikroskopisch nachgewiesen werden kann. Sind mehr als 80 % der insulinproduzierenden Betazellen zerstört, so wird der Diabetes mellitus Typ 1 klinisch manifest.⁵⁹

Die bei der Immunreaktion gebildeten Antikörper richten sich u.a. gegen verschiedene Strukturen des endokrinen Pankreas: Antikörper gegen den Zink-Transporter Slc30A8 (ZNT8), Insulin (IAA oder auch IAK genannt), Glutamat-Decarboxylase 65 (GADA), Tyrosin-Phosphatase (IA2A) und Insel-Zellen (ICA).⁵⁵ Sie können mehrere Jahre vor der klinischen Manifestation des Diabetes Typ 1 nachgewiesen werden.⁶⁰ Die ersten Antikörper, die nachgewiesen werden können, sind bei der Mehrzahl der Patienten entweder IAA oder GADA. In selteneren Fällen können IA2A als erste Antikörper nachgewiesen werden.⁶¹ IAA treten besonders früh im Kindesalter auf (1,5 Jahre), GADA vermehrt im frühen Vorschulalter (2-5 Jahre). Ist GADA als zweiter Antikörper nachweisbar, so ist auch er früher nachweisbar. Patienten, die IAA oder GADA als erste Antikörper aufweisen, bilden im Schnitt innerhalb von 10 Jahren einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aus.⁶² Patienten, die in seltenen Fällen IA2A als erste Antikörper aufweisen, entwickeln hingegen noch schneller und häufiger einen Diabetes mellitus Typ 1.⁶³ So erkrankte in der BABYDIAB-Studie die Hälfte an Kindern innerhalb von zwei Jahren an einem Diabetes, die im ersten Lebensjahr bereits mehrere Antikörper aufwiesen. Hingegen nahm die Wahrscheinlichkeit einen Diabetes mellitus zu entwickeln ab, wenn die Kinder erst im zweiten oder fünften Lebensjahr mehrere Antikörper aufwiesen. Hierbei erkrankten 17 % bzw. 7 % der Kinder an einem Diabetes mellitus innerhalb der nächsten zwei Jahre.⁶⁴ Es scheint somit ein Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten von Antikörpern im jungen Alter und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 vorzuliegen.⁶⁴ Der Nachweis von ICA-Antikörpern wird auf Grund des aufwendigen und Untersucher-abhängigen Verfahrens heute nur noch in spezialisierten Laboren angewandt.⁶⁵ Über 95 % der Erkrankten weisen mindestens einen der oben genannten Antikörper auf.²⁴ Weisen Risiko-Patienten mehrere der oben

Einleitung

genannten Antikörper auf, besteht ein über 80 %iges Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken. Kann zusätzlich ein positiver Nachweis von Antikörpern gegen den Zink-Transporter Slc30A8 (ZNT8) erfolgen, steigt die Wahrscheinlichkeit sogar auf 98 %.⁶⁶

Jedoch sind bei einigen Patienten, nach erster Positivität für diabetesspezifische Antikörper, im weiteren Verlauf keine Antikörper mehr nachweisbar. Dies ist mit einem geringeren Risiko für die Ausbildung des Diabetes mellitus Typ 1 verbunden.^{67,68} Beim fulminant verlaufenden Diabetes mellitus Typ 1b lassen sich keine Antikörper nachweisen. Die genaue Pathogenese ist unklar, man vermutet einen Zusammenhang mit Virusinfektionen.⁶⁹

Bestimmte Gen-Loci scheinen an der Entstehung des Diabetes Typ 1 beteiligt zu sein. In diesem Zusammenhang wird besonders das HLA (Human-Leukocyte-Antigen) auf Chromosom 6P21 genannt. Hierbei wird speziell den Genotypen HLA-DR3 und HLA-DR4 eine große Bedeutung beigemessen.⁵⁶ Die Produkte der HLA-Gene, MHC-I- und MHC-II-Moleküle, stellen Glykoproteine auf Zelloberflächen dar und dienen der Präsentation von Peptiden, die bei der Proteolyse von Antigenen entstehen. Sie unterscheiden sich in Struktur und Affinität zu Zelloberflächen.^{70,71} MHC-I-Moleküle bestehen aus einer membranständigen Polypeptid-Kette, die mit einem nicht-membranständigen β_2 -Mikroglobulin ein Heterodimer bildet. MHC-I-Moleküle werden auf allen Zelloberflächen, mit Ausnahme von Erythrozyten und Thrombozyten, exprimiert. MHC-II-Moleküle werden aus zwei Polypeptidketten, einer α - und einer β -Kette gebildet, die beide in der Membran verankert sind. MHC-II-Proteine werden speziell von Zellen des Immunsystems, wie den B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert.⁷¹ Durch die Präsentation der Antigene wird eine Immunantwort ausgelöst.⁷²

Über den genauen Pathomechanismus und die funktionelle Rolle der MHC-Moleküle bei der Ausbildung des Diabetes mellitus Typ 1 wird noch spekuliert: zum einen vermutet man, dass die spezifischen Antigen-Bindungsstellen fehlerhaft ausgebildet worden sind. Zum anderen besteht die Möglichkeit in dem Austausch von Aminosäuren, wodurch Oberflächenmoleküle entstehen, die eine höhere Affinität zu diabetogenen Peptiden aufweisen.⁷⁰

Kinder, die einen der Genotypen HLA-DR3 oder HLA-DR4 tragen und eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus Typ 1 aufweisen, haben ein Risiko von über 20 %, Insel-Antikörper zu entwickeln. Kinder ohne positive Familienanamnese, zeigen immerhin noch ein ca. 5 %iges Risiko für die Bildung von ICA.^{73,74} Mehr als 10 weitere Gen-Loci sind mit einem deutlich niedrigeren Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 verbunden als HLA-Varianten, wie z.B.: *Insulin*-Gen auf

Einleitung

Chromosom 11P15 (INS),⁷⁵ auf Chromosom 2Q33 mit dem *Polymorphic-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein-4*-Gen (CTLA4),⁷⁶ auf Chromosom 1P13 das *Protein-Tyrosine-Phosphatase-non-Receptor-Type-22*-Gen (PTPN22),⁷⁷ das *Interleukin-2-Rezeptor-alpha*-Gen (IL2RA) und das *Interferon-Induced-With-Helicase-C-Domain-1*-Gen (IFIH1).⁷⁸ Die Gene PTPN22, CTLA4, IL2RA und IFIH1 sind hierbei an der Regulation des Immunsystems beteiligt, das Insulin-Gen (INS) an der Regulation des Insulin-Signalwegs.⁷⁹

1.1.2.2.1 Mögliche Auslöser des Diabetes mellitus Typ 1

Besonders virale Infektionen scheinen einen begünstigenden Effekt auf die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 zu haben. V.a. Enteroviren (Coxsackie-Viren), Adenoviren, CMV (Cytomegalie-Virus), Hepatitis-C-Viren, Rotaviren, Mumps-Viren und Rubella-Viren werden genannt.⁵⁶ Man geht hier von vier möglichen Mechanismen aus: Das Virus kann direkt eine Betazelle befallen. Diese setzt Antigene frei, die von Antigen-präsentierenden-Zellen aufgenommen und CD4⁺- bzw. CD8⁺-T-Zellen präsentiert werden. Durch die Freisetzung von Zytokinen, wie TNF α oder IFN- γ erfolgt die Zerstörung der Betazelle. Weiter besteht die Möglichkeit, dass das Virus direkt eine Antigen-präsentierende Zelle befällt, die Zytokine freisetzt und über die Aktivierung von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen eine Immunreaktion ausgelöst wird. Weiter kann das Virus durch den Befall einer Betazelle einen direkten Untergang der Zelle auslösen, ohne eine Immunantwort zu erzeugen.⁸⁰ Beim molekularen Mimikry produziert das Virus Proteine, die ähnlich denen des Ziel-Gewebes sind. Dies ist besonders für das Antigen GAD (Glutamat-Decarboxylase) in Betazellen untersucht worden. Es besitzt eine hohe Ähnlichkeit mit Proteinen des Coxsackie-B- und dem Rota-Virus, wodurch eine Kreuzreaktivität entstehen kann.^{56,80} Eine weitere Vermutung zielt darauf, dass das Virus eine Lymphopenie verursacht und damit das Gleichgewicht zwischen reaktiven Lymphozyten und regulatorischen T-Zellen zugunsten der reaktiven Lymphozyten verschiebt.^{57,58,81}

Auch zu bestimmten Nahrungsmitteln fand man in Studien widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1: Für die Exposition gegenüber Kuh-Milch gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Neben der Erhöhung des Risikos für die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 1, besteht auch die Möglichkeit eines protektiven Effektes.⁸² Man vermutet einen diabetogenen Effekt beim Konsum größerer Mengen Milch am Tag.⁸³ Dieser Effekt ist vermutlich auf die Fettsäuren in der Milch zurückzuführen.⁸⁴ Auch werden vermehrt intestinale

Einleitung

Entzündungsreaktionen als mögliche Ursache diskutiert.⁸⁵ Die Muttermilch scheint bei einer Stillzeit von mehr als 4 Monaten einen protektiven Effekt auf die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 1 zu haben. Eine ausgereifere Darmflora schützt in diesem Fall vermutlich vor allem gegenüber Infektionen mit Enteroviren.⁸⁵

Auch für die Ernährung mit Gluten-haltigen Lebensmitteln können keine konkreten Aussagen getroffen werden. Zum einen wurde ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 1 bei kleinen Kindern (< 3 Monate), die positiv für HLA-DR3/4 waren und Antikörper gegen Insel-Zellen aufwiesen, gefunden. Dies wird mit einer noch unreifen Darmflora und vermehrten intestinalen Entzündungen in Zusammenhang gebracht.^{86,87} Wohingegen bei Kindern, die ebenfalls HLA-DR3/4 positiv waren und ab dem 3. Lebensmonat Gluten-haltige Nahrung erhielten, kein erhöhtes Risiko für die Bildung von Insel-Antikörpern vorlag.⁸⁸ Eine Studie aus Finnland stellte nur eine marginale Assoziation zwischen dem Verzehr von Gluten-haltigen Lebensmitteln und der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 1 fest.⁸⁹

Vitamin D reguliert Vorgänge im Immunsystem, wie z.B. die Immunantwort von B- und T-Zellen, die Apoptose und die Bildung von Immunglobulinen.^{90,91} Über den Nutzen einer Vitamin-D-Substitution gibt es keine genauen Hinweise: Eine Studie zeigte, dass die Gabe von Vitamin-D in der Kindheit einen protektiven Effekt hat,⁹² wohingegen in der Diabetes-Autoimmunity-Study-in-the-Young-Studie (Daisy-Studie) kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Konzentration im Blut und der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt werden konnte.⁹³

Über die sog. „Hygiene-Hypothese“ wird ebenfalls diskutiert. Sie besagt, dass durch die verbesserten Hygiene-Bedingungen Infektionen im Kindes- und Jugendalter und damit der Schutz vor Autoimmunerkrankungen abgenommen hat.⁹⁴ Auch hierzu liegen nur kontroverse Daten vor: Das Risiko für einen Diabetes mellitus ist vermutlich erhöht, wenn besonders Atemwegsinfektionen in den ersten 6 Lebensmonaten stattgefunden haben.⁹⁵ Eine weitere Studie wiederum fand heraus, dass keine Korrelation zwischen Infektionen im Kindesalter und der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 1 besteht.⁹⁶

1.1.2.3 Charakterisierung von Patienten mit besonderem Verlauf des Diabetes mellitus

Etwa 10 % der phänotypisch an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten präsentieren Antikörper, die für einen Diabetes mellitus Typ 1 kennzeichnend sind.⁹⁷ Aufgrund seiner heterogenen Merkmale, wurde versucht, diese Form des Diabetes mellitus nicht dem klassischen Diabetes mellitus Typ 1 zuzuordnen. Es wurden daher

Einleitung

alternative Bezeichnungen vorgeschlagen: „latenter autoimmuner Diabetes des Erwachsenen“ (LADA)⁹⁸, Diabetes 1.5, latenter Typ 1 Diabetes⁹⁹ oder langsam-voranschreitender Diabetes Typ 1¹⁰⁰. Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit werden diese Patienten auch als AK+/Ins-(Antikörper+/Insulin-) bezeichnet.

In der Fachliteratur werden Patienten mit diesen nicht näher und einheitlich definierten Kriterien dem sogenannten LADA zugeordnet. Sie werden in der Regel als früher insulinpflichtig, schlanker und jünger beschrieben, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.⁹⁷ Die klinische Manifestation dieser Diabetes-Form verläuft nicht so akut, wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, aber auch nicht so schleichend, wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2: Durch die vermutlich langsamere Zerstörung der Betazellen scheinen Patienten mit einem sogenannten LADA länger über eine ausreichende Insulinsekretion zu verfügen, so dass sich z.B. seltener eine Ketoazidose ausbildet.¹⁰¹ Jedoch erscheinen diese Patienten schneller insulinpflichtig, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Patienten mit einem sogenannten LADA, die hohe Konzentrationen an GADA aufweisen, besitzen ein höheres Risiko für eine Insulinpflicht, als Patienten mit niedrigeren GADA-Titern. Patienten, die für GADA und ICA positiv sind, werden mit der höchsten Wahrscheinlichkeit insulinpflichtig.¹⁰² Wie bereits oben beschrieben, handelt es sich beim Diabetes mellitus Typ 1 um eine T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankung. Auf Grund der Anwesenheit von Antikörpern gegen Betazell-Strukturen liegt die Vermutung nahe, dass bei der Pathogenese des sogenannten LADA ebenfalls Autoimmunprozesse beteiligt sind. Allerdings stellen hierbei vermutlich andere Betazell-assoziierte Antigene das Ziel autoreaktiver T-Zellen dar.¹⁰³

Bestimmte Genloci spielen in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 eine wichtige Rolle. Auch bei AK+/Ins- Patienten konnten diese Genloci, zwar in einer niedrigeren Frequenz als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, dafür aber in einer höheren Frequenz als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, nachgewiesen werden.^{104,105} Die genetische Ähnlichkeit zum Diabetes mellitus Typ 1 besteht u.a. über das gemeinsame Auftreten von HLA-DR4-Genotypen.¹⁰⁶ Genloci, die vor einem Diabetes mellitus schützen, liegen bei Patienten mit einem sogenannten LADA häufiger vor, als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.¹⁰⁵ Auch hierüber könnte das langsamere Auftreten des Diabetes bei AK+/Ins- Patienten erklärt werden.

Die Zerstörung der Betazellen erfolgt über eine Entzündungsreaktion, an der u.a. TNF α beteiligt ist. Die Genregion HLA-DR3 ist mit der Produktion von TNF α assoziiert und stellt einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der klinischen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 dar. Dadurch, dass HLA-DR3 nur in geringem Ausmaße mit

Einleitung

dem sogenannten LADA assoziiert ist, erklärt dies vermutlich auch die langsamere Manifestation des Diabetes bei AK+/Ins- Patienten im Vergleich zum Diabetes mellitus Typ 1.¹⁰⁶ Patienten mit einem sogenannten LADA sind häufig Träger von Varianten im Gen TCF7L2, worüber auch eine genetische Ähnlichkeit zum Diabetes mellitus Typ 2 besteht.¹⁰⁷

Auch in Bezug auf die Therapie besteht bei AK+/Ins- Patienten noch Uneinigkeit. Ginge man davon aus, dass es sich bei dieser Krankheitsform um einen verzögerten Diabetes mellitus Typ 1 handelt, müsste umgehend mit einer Insulintherapie begonnen werden. Durch die Schonung der Betazellen kann zum einen ein günstiger Verlauf des Diabetes mellitus Typ 1 und zum anderen eine positive Beeinflussung der Immunantwort bewirkt werden.^{108,109} Allerdings kann eine prophylaktische Insulingabe vor der eigentlichen Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten.¹¹⁰ Als weitere Möglichkeit bestünde die anfängliche Gabe von oralen Blutglukose-senkenden Medikamenten, insbesondere Metformin, wie auch für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen.⁴⁴ Auch hier ist die Datenlage unklar. Unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen, wie Glibenclamid, konnten in mehreren Studien eine schlechtere Kontrolle des Diabetes mellitus und verringerte C-Peptid-Konzentrationen im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin festgestellt werden.¹¹¹

AK+/Ins- Patienten werden aktuell von der WHO als LADA-Patienten beschrieben und dem Diabetes mellitus Typ 1 zugerechnet.^{107,112} Eine einheitliche Definition oder Behandlungsempfehlung existiert nicht. In zahlreichen früheren Studien wird durch die drei nachfolgend genannten Merkmale versucht, den LADA vom Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 abzugrenzen: Auftreten des Diabetes mellitus im Erwachsenen-Alter (> 30 Jahre), Vorliegen von Diabetes-spezifischen Antikörpern und eine erst notwendige Insulinpflicht mindestens 6 Monaten nach Diabetesdiagnose.^{105,113}

Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die derzeitigen Versuche, Patienten mit einem LADA zu definieren:

Einleitung

Tabelle 2: Versuche einen LADA zu definieren

Quelle	Studie/Datenherkunft	Kriterien für LADA-Definition		
		Alter bei Diagnose (Jahre)	Beginn Insulinpflicht nach Diagnose (Monate)	Antikörper Nachweis
Tuomi et al. 1993 ¹¹⁴	Patientenkollektiv Helsinki Universität und Helsinki Diabetes Association 1984-1989; n 102	> 35	6	GADA
Hosszufalusi et. al. 2003 ¹¹⁵	Patientenkollektiv Semmelweis Universität Budapest n 201	> 35	6	GADA ICA IA2A
Leslie et. al. 2006 ¹⁰⁵	Review Publikationen LADA und Diabetes mellitus Typ 1 ab 1992	> 30	6	GADA IA2A
Naik et. al. 2009 ¹¹⁶	Review Publikationen LADA 1974-2009	> 35	Monate- Jahre	GADA ICA
Hawa et. al. 2013 ¹¹⁷	Querschnitts-Studie aus 9 europäischen Ländern n 6156	> 30	6	GDA ICA
Hernandez et. al. 2015 ¹¹⁸	Studie Mixed-Meal- Toleranz-Test bei Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2 und LADA n 95	> 30	6	GADA ICA IA2A
Schloot et. al. 2016 ¹¹⁹	Action LADA Multicenter Studie n 706	> 30	6	GADA

Ziele der Arbeit

2 Ziele der Arbeit

Neben Patienten mit einem klassischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gibt es Patienten, die Merkmale beider Krankheitsformen vereinen. Diese Patienten weisen mindestens einen charakteristischen Betazell-Antikörper (AK+) auf. Sie sind jedoch nicht unmittelbar nach Diagnose des Diabetes insulinpflichtig (Ins-). Die metabolischen Eigenschaften dieser Patienten sind allerdings gegenwärtig nur unzureichend beschrieben. In vergleichenden Analysen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sollen diese Patienten, in der vorliegenden Arbeit als AK+/Ins- (Antikörper+/Insulin-) bezeichnet, in ihren klinischen, immunologischen und metabolischen Charakteristika untersucht werden. Insbesondere soll die Höhe von Insulinsekretion und Insulinresistenz bestimmt werden.

Methoden

3 Methoden

3.1 Probandenauswahl

3.1.1 Ziele und Probandenauswahl der Deutschen Diabetes Studie

Die Deutsche Diabetes Studie (DDS) ist eine multizentrische, klinische Beobachtungsstudie, die Risikofaktoren und deren Bedeutung für die Manifestation und Progression der Diabeteserkrankung, sowie Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen untersucht. Der Nutzen für Patienten mit einem Diabetes mellitus soll in einer besseren Identifikation von relevanten Risikofaktoren und in der Entwicklung verbesserter Therapiestrategien liegen. Im Fokus stehen dabei die detaillierte Phänotypisierung hinsichtlich der Insulinsensitivität, der Insulinsekretion, des Energiestoffwechsels und des Immunsystems.

Die Deutsche Diabetes Studie wird nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki (2008) durchgeführt. Sie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität am 21.09.2004 positiv notiert (Studiennummer 2478) und bei ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT01055093 registriert.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Deutschen Diabetes Studie sind:

- Patienten mit neu manifestierten Diabetes mellitus und gesicherter Diagnose nach DDG-Kriterien von 2004 (bis 07/2012), ab 08/2012 gemäß DDG-Kriterien von 2011 (HbA1c \geq 6,5 % bei Ausschluss von Verfälschungen des HbA1c oder oGTT)
- Diagnosestellung \leq 12 Monaten
- Alter \geq 18 Jahre und \leq 69 Jahre

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Deutschen Diabetes Studie sind:

- aktuelle Schwangerschaft
- akute Infekte und Fieber
- Nieren- und Leberinsuffizienz (Kreatinin \geq 1,6 mg/dl; GOT oder GPT \geq zweifacher oberer Referenzwert)
- schwere pAVK (Stadium IV)
- immunsuppressive Therapie
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (NYHA II - IV)
- sekundäre Diabetesformen (nach ADA-Klassifikation Typ 3 B-H)²
- Psychiatrische- und Suchterkrankungen
- maligne Krebserkrankung
- stattgehabte Thrombose oder Lungenembolie

Methoden

- Blut- oder Plasmaspenden in den letzten 3 Monaten
- Teilnahme an einer Interventionsstudie

3.1.2 Studiendesign

Zu Studienbeginn erfolgte die Basisuntersuchung mit einer ausführlichen Phänotypisierung der Patienten (s. Kapitel 3.1.3. Studienuntersuchungen). Im Abstand von 5 und 10 Jahren nach Erstuntersuchung wurden die Patienten erneut im Studienzentrum untersucht.

Jährlich erfolgten Telefoninterviews anhand standardisierter Fragebögen zur Erfassung der Stoffwechseleinstellung, der aktuellen Medikation, von Folge- und Begleiterkrankungen sowie der Versand von Fragebögen zum Rauchverhalten, körperlicher Aktivität, Wohlbefinden und Depressivität.

3.1.3 Studienuntersuchungen

3.1.3.1 Anamnese und körperlicher Status

Beim Einschluss in die Studie wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Die Patienten wurden in einem standardisierten Interview hinsichtlich Ihrer medizinischen Vorerkrankungen befragt. Außerdem wurden die Umstände und Symptome bei Manifestation des Diabetes erfasst. Die aktuelle Medikation und die Historie der diabetes-spezifischen Medikation seit Diagnosestellung wurden erhoben. Daran schloss sich eine ausführliche körperliche Untersuchung an. Mit Hilfe von Fragebögen wurden die Patienten hinsichtlich ihrer aktuellen Lebenssituation, der körperlichen Aktivität, Genuss- (Alkohol, Nikotin) und Ernährungsgewohnheiten, nach dem sozialen Status, der Lebensqualität und dem psychischen Wohlbefinden befragt.

3.1.3.2 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung des Patienten erfolgte nach der indirekten arteriellen Messmethode mittels automatisierter oszillometrischer Messung.

Nachdem der Patient mindestens 5 Minuten in entspannter Sitzhaltung verbracht hatte, wurde die Manschette zunächst am linken Oberarm in der Mitte über der Arteria brachialis angelegt, das Gerät gestartet und nach Beendigung des Messvorgangs der Blutdruckwert abgelesen. Die weiteren drei Messungen erfolgten am rechten Arm, in

Methoden

jeweils 3-5-minütigem Abstand. Erhoben wurden neben den Blutdruckwerten zusätzlich die Pulsfrequenz und Pulsqualität. In die Auswertung floss der Mittelwert aus der 2. und 3. Messung am rechten Arm ein.

3.1.3.3 Anthropometrie

Die Anthropometrie diente der Feststellung von grundlegenden Merkmalen des Körpers wie Körpergewicht, Körpergröße sowie der Taillen- und Hüftumfang als direkt gemessene Variablen, sowie als berechnete Maße der Body-Mass-Index (BMI), berechnet als Körpergewicht in Relation zur Körpergröße ($\text{Körpergewicht kg}/(\text{Körpergröße m})^2$) und das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang. Der sogenannte Taillen-Hüft-Umfang berechnete sich aus dem Quotienten von Taillen- und Hüftumfang. Die Messung erfolgte am leicht bekleideten Patienten ohne Schuhe. Die Größe wurde mit Hilfe der Messstation Seca 764 in aufrechter Haltung in Atemmittellage auf 0,1 cm genau gemessen. Das Körpergewicht wurde auf 0,1 kg genau abgelesen. Die Messung des Taillen- und Hüftumfangs erfolgte aufrecht stehend mit geschlossenen Füßen mit Hilfe eines flexiblen, unelastischen Maßbandes. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der letzten ertasteten Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes am Ende einer normalen Ausatmung auf 0,1 cm genau gemessen. Der Hüftumfang wurde am weitesten seitlich ausladenden Punkt der Gesäßbacken zwischen höchster Stelle des Darmbeinkammes und dem Schritt auf 0,1 cm genau gemessen.

3.1.3.4 Bioimpedanz

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) handelte es sich um eine elektrische Widerstandsmessung mit deren Hilfe die Fettmasse des Patienten berechnet werden konnte. Durch Anlage eines Wechselstroms wurden die Resistance R, die ein Maß für den Gesamtkörperwiderstand darstellte, und die Reaktanz X_c , die ein Maß für die Körperzellmasse darstellte, gemessen. Beide wurden in der Einheit Ohm (Ω) angegeben. Darüber hinaus wurde der Phasenwinkel α gemessen. Dem ruhig liegenden Patienten wurden an Hand (auf Höhe des Ulnarköpfchens und Mitte der Fingergrundgelenke) und Fuß (zwischen Außen-/ Innenknöchel und Mitte der Zehengrundgelenke) der dominanten Körperhälfte je zwei Elektroden im Abstand von 5 cm angebracht, mittels Klemmen mit dem zugehörigen Messgerät Nutrigard-S verbunden und die ermittelten Messwerte abgelesen. Pro Patient wurden zwei

Methoden

Messungen durchgeführt, deren Messwerte um nicht mehr als 1 % voneinander abweichen durften, und die gemittelten Werte im Protokoll notiert.

Unter Zuhilfenahme von Alter, Geschlecht, Größe und Körpergewicht konnten nach den Formeln von Segal et al¹²⁰ die fettfreie Masse in kg des menschlichen Körpers und die Fettmasse in % errechnet werden:

Fettfreie Masse in kg ♂: $22,66827 + 0,00132 \times \text{Größe in cm}^2 + (-0,04394 \times \text{Resistance in } \Omega) + 0,30520 \times \text{Gewicht in kg} + (-0,16760 \times \text{Alter})$

Fettfreie Masse in kg ♀: $14,59453 + 0,00108 \times \text{Größe in cm}^2 + (-0,02090 \times \text{Resistance in } \Omega) + 0,23199 \times \text{Gewicht in kg} + (-0,06777 \times \text{Alter})$

Fettmasse in % $\text{Körpergewicht in kg} - \text{Fettfreie Masse in kg}$

3.1.3.5 Blutbild und Antikörper

3.1.3.5.1 Blutbild

Folgende Parameter wurden in Blutproben bestimmt:

- Kleines Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC)
- Serum klinische Chemie: Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL), High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL), Kreatinin, Cystatin C, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase (GOT/AST), Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase (GPT/ALT), gamma-Glutamyl-Transferase (gGT), Alkalische Phosphatase (AP), Cholinesterase (ChE), Creatinkinase (CK), Lactat-Dehydrogenase (LDH), high sensitive reaktives Protein C (hsCRP), Thyreotropin (TSH), Thyroxin (fT4), Bilirubin gesamt, Harnstoff, Harnsäure, Amylase (gesamt und pankreatisch), Lipase, Ferritin, Eisen, Gesamteiweiß, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium), Ethanol
- Adiponektin
- Nüchtern-Glukose, Hämoglobin A1c (HbA1c)
- Insulin, C-Peptid

Methoden

3.1.3.5.2 Immunologische Marker

- Diabetes-assoziierte Antikörper: Glutamat-Decarboxylase-Antikörper (GADA), Inselzell-Antikörper (ICA), Insulin-Auto-Antikörper (IAA), Insulin-Antikörper (IAK)
- Zirkulierende Immunmarker: IL-6, IL-18, sICAM, IL1RA, E-Selectin

3.1.3.6 Glukagonstimulationstest

Mit Hilfe des Glukagonstimulationstests lässt sich die Funktion der Betazellen des Pankreas überprüfen. Zunächst wurde eine basale Blutentnahme am nüchternen Patienten durchgeführt, um die Höhe von Nüchtern-Blutzucker, Insulin und C-Peptid zu bestimmen. Betrug der Wert der Blutglukose ≥ 250 mg/dl, so wurde der Glukagonstimulationstest bei dem Patienten nicht durchgeführt, da durch die Überstimulation der Betazellen, bedingt durch die erhöhten Blutglukosewerte nicht mit verwertbaren Ergebnissen von C-Peptid- und Insulinkonzentration im Blut zu rechnen ist. Dem Patienten wurde anschließend langsam, innerhalb einer Minute 1 mg Glukagon als intravenöser Bolus injiziert, wodurch es nach einem raschen Anstieg des Blutglukosespiegels, hervorgerufen durch den Abbau von Glykogen zu Glukose in der Leber, zu einer maximalen Freisetzung von Insulin und C-Peptid aus den Betazellen kam. Nach 6 Minuten wurde eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung der Höhe von Insulin und C-Peptid durchgeführt.^{121,122,123}

3.1.3.7 intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT)

Der intravenöse Glukosetoleranztest (ivGTT) stellt den Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsekretion dar. Mit seiner Hilfe können neben der Insulinsekretion der „ersten Phase“ und zur Gesamt-Insulinsekretion auch Aussagen zur Insulinsensitivität getroffen werden.¹²⁴ Es erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung von Nüchtern-Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentration zu den Zeitpunkten -5 und -1 vor Injektion. Daraufhin wurde über einen venösen Zugang auf der kontralateralen Seite ein Glukosebolus in Höhe von 0,3 mg/kg KG innerhalb von 5 Minuten verabreicht und zu definierten Zeitabständen (nach 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60 Minuten) nach Bolusgabe, die Höhe von Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentration im Blut gemessen. Dabei konnte in den ersten 10 Minuten insbesondere die „erste Phase“ der Insulinsekretion erfasst werden. Hierzu wird die im Plasma gemessene Insulinkonzentration zu den Zeitpunkten 2 und 4 Minuten addiert. Liegt der Wert unter

Methoden

50 $\mu\text{U/ml}$, so ist die erste Phase der Insulinsekretion gestört. Mittels der Blutentnahmen zu den Zeitpunkten ab 20 Minuten nach der Bolusapplikation lässt sich eine Aussage zu der „späten Phase“ der Insulinsekretion treffen.¹²⁵

3.1.3.8 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp (HEC)

Der hyperinsulinämische euglykämische Clamp (HEC) diente der Bestimmung der körpereigenen Insulinsensitivität und wurde 1966 erstmalig von Andres et al eingeführt.¹²⁶ In der vorliegenden Studie wurde vor Beginn des hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp ein ivGTT durchgeführt. Wichtig zu erwähnen ist dabei, dass durch eine Verminderung von Fettsäuren im ivGTT die Insulinsensitivität im HEC beeinflusst werden kann.¹²⁷ Vor Beginn des Tests wurde jeweils eine Blutentnahme zu den Zeitpunkten -5 und -1 zur Erfassung von Blutglukose und Insulin-/C-Peptid-Konzentration durchgeführt. Daraufhin wurde eine kontinuierliche Insulininfusion (Normalinsulin 1,5 mU/kg KG) angelegt, wodurch eine Hyperinsulinämie erreicht werden sollte. Die Infusionsrate (ml/h) berechnete sich hierzu wie folgt: $0,09 \times \text{kg KG}$. Gleichzeitig wurde eine Glukoseinfusion (G20 %; entspricht 200 mg Glukose pro ml) verabreicht, um eine Euglykämie (Zielwert Blutglukose 90 mg/dl) für eine Dauer von drei Stunden zu erzielen. Die Infusionsrate der Glukose richtete sich nach der Höhe, bzw. Abfall-/Anstiegsgeschwindigkeit der Blutglukose. Alle 5 Minuten wurde die Höhe der Blutglukosekonzentration gemessen. Im Abstand von 20 Minuten ab der 20. Minute nach Startbeginn wurde die C-Peptid- und Insulin-Konzentration bis zum Ende des HEC gemessen. War der Zielwert von 90 mg/dl Blutglukose für einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, so sprach man vom „Steady State“ oder Fließgleichgewicht. Im „Steady State“ entsprach die infundierte Glukosemenge unter der Insulininfusion der aufgenommenen Glukose und war ein Maß für die Insulinsensitivität des Körpers. Die Insulinsensitivität wurde beim HEC in Form des sog. M-Wertes dargestellt. Dieser wurde berechnet aus der Rate der Glukoseinfusion im Steady-State (GIR), vermindert durch den Glukose-Verlust durch den Harn (UL) und ausgeglichen für nicht konstante Glukoseinfusionsraten im Pool (SC):¹²⁸

$$M = \frac{GIR - SC}{UL}$$

GIR Glukose Infusions Rate (mg/kg*min); SC Space Correction; UL Urinary Loss

Methoden

Beim euglykämischen Clamp-Test wird die Nierenschwelle (180 mg/dl) nicht überschritten, so dass die Verluste über den Harn (UL) zu vernachlässigen sind.¹²⁹ Die Space-Correction (SC) berechnete sich wie folgt:¹³⁰

$$SC \text{ (mg x kg}^{-1} \text{ x Minute}^{-1}) = (G_2 - G_1) \times 0,063$$

G_2 Glukosekonzentration am Ende des Steady State, G_1 Glukosekonzentration am Anfang des Steady State

Bei einem M-Wert kleiner 4,7 mg/kg/Minute besteht eine Insulinresistenz.¹³¹

3.1.4 Labormethoden

3.1.4.1 Sandwich Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Sandwich ELISA)

Der Nachweis der Interleukine 6 und 18, sowie der Adhäsionsmoleküle E-Selectin und sICAM erfolgte mit Hilfe des Sandwich-ELISA.

Hierzu wurden auf eine Mikrotiterplatte mit Antikörpern die Serumproben mit den nachzuweisenden Antigenen gegeben. Diese binden an die Antikörper, es bildete sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. Im zweiten Schritt wurde ein sogenannter Detektions-Antikörper hinzugefügt, der mit dem Enzym alkalische Phosphatase (bei IL-18 Peroxidase) konjugiert ist und an den bestehenden Antigen-Antikörper-Komplex bindet. Im nächsten Schritt erfolgte die Zugabe vom Substrat NADPH (bei IL-18 TMB/H₂O₂), welches vom Enzym alkalische Phosphatase (bei IL-18 Peroxidase) umgesetzt wird und einen Farbumschlag auslöste. Im letzten Schritt erfolgte die Bestimmung der optischen Dichte der Testlösung im Photometer bei 490 nm (IL-6, E-Selectin und sICAM) bzw. 450 nm (IL-18), die proportional zur Höhe der vorhandenen Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe ansteigt. Die Quantifizierung der Konzentrationen erfolgte über Standardkurven mit bekannten Konzentrationen der jeweiligen Mediatoren. Die ermittelten Konzentrationen der Mediatoren wurden in ng/ml angegeben.

3.1.4.2 Radio-Immuno-Assay (RIA)

Die Bestimmung der Antikörper gegen GAD erfolgte mittels Radio-Immuno Assay (RIA) nach Vorgabe des Herstellers MEDIPAN. Die Konzentrationen der GAD-Antikörper wurden in U/ml angegeben.

Methoden

3.1.4.3 Indirekte Immunfluoreszenz

Die Bestimmung der Antikörper gegen ICA erfolgte mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Dünnschnitten von humanen Pankreasgewebe. Die Ergebnisse der mikroskopischen Auswertung wurden in JDFU angegeben. Die Grenze der Positivität wurde für ICA auf > 20 JDFU gesetzt.¹³²

3.1.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS und GraphPad Prism Version 7. Die Gruppenvergleiche wurden mit dem Tukey-Test berechnet. In den Graphiken bzw. Tabellen wurden jeweils der Median, sowie das 25 %- und 75 %-Quantil dargestellt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Auf das Matching der eingeschlossenen Patienten nach BMI, Geschlecht und Alter wurde verzichtet, da durch die geringe Anzahl von AK+/Ins- Patienten (n 48) im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (n 211) und Typ 2 (n 514) nicht mit einem plausiblen Ergebnis zu rechnen gewesen wäre.

Material, Ausrüstung und Geräte

4 Material, Ausrüstung und Geräte

Informationen zu den Herstellern, siehe Nachweis (4.5.)

4.1 Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Dimension/Nr.	Firma
PPS Vakuumflasche steril	500 ml/Art.Nr. 501 005 00	Medipac
Sterican Kanülen gelb	20 G/Art.Nr. 465 7519	B. Braun
Einmalspritze	2 ml/Art.Nr. 460 6027V	B. Braun
	5 ml/Art.Nr. 460 6051V	B. Braun
	10 ml/Art.Nr. 460 6108V	B. Braun
	20 ml/Art.Nr. 460 6205V	B. Braun
SST II Advance Plus Serumröhrchen	5 ml/Best.Nr. 367955	BD Vacutainer
Blutbildröhrchen EDTA-Röhrchen	3 ml/Best.Nr. 368499	BD Vacutainer
SST II Advance Serumröhrchen	3,5 ml/Best.Nr. 367 965	BD Vacutainer
Fluorid-Heparinat (FH) Röhrchen	1,3 ml/Art.Nr. 41.1394.005	Sarstedt
Probenröhrchen	1,5 ml/Art.Nr. 710.704	Biozym
Perfusor-Spritze OPS transparent mit aufgesetzter Spritze	50 ml/Art.Nr. 872 8810F	B. Braun
Infusomat® Space Leitung	250 cm/Art.Nr. 870 0036SP	B. Braun
Perfusor-Leitung Standard	150 cm/Art.Nr. 87 22960	B. Braun
Infudrop Infusionsleitung Air matic P	175 cm/Art.Nr. 288 6312	Fresenius Kabi
Dreiwegehahn	Art.Nr. 850 1722	Fresenius Kabi
Combi-Stopper	Art.Nr. 449 5101	B. Braun
Schraubverschluss für Probenröhrchen	Violett/Art.Nr. 710.716	Biozym
	Gelb/Art.Nr. 710.714	Biozym
	Blau/Art.Nr. 710.712	Biozym
Schraubverschluss für Probenröhrchen	Violett/Art.Nr. 710.036	Biozym
Pico50 für art. BGA	2 ml/Art.Nr. 956.552	Radiometer Medical ApS
Kalinor Brausetabletten	1,56 g Kalium/PZN 156 6347	Desma GmbH
Boost-High-Protein	Rich Chocolate 237 ml	Nestlé Nutrition
BIA Spezialelektroden	Bianostic-Classic	Data Input GmbH
Traubenzucker	Dextro Energen	Dextro Energy
centAK anti-GAD65		MEDIPAN GmbH
Quantikine Human sE-Selectin/CD62E Immunoassay	DSLE00	R&D Systems Inc.

Material, Ausrüstung und Geräte

Bezeichnung	Dimension/Nr.	Firma
Quantikine HS Human IL-6	D6050	R&D Systems Inc.
Quantikine Human sICAM/CD54	DCD540	R&D Systems Inc.
Human IL-18 Elisa Kit	7620	MBL Laboratories LTD
Isopropylalkohol Trinkbecher	500 ml	

Material, Ausrüstung und Geräte

4.2 Infusionslösungen

Bezeichnung	Dimension/Nr.	Firma
Glucose 20% (G20)	500 ml/Zul.Nr. 671 4567.05.00	B. Braun
Glucose 40% (G40) Glasflasche	100 ml/Zul.Nr. 671 4567.01.02	B. Braun
Isotonische Kochsalzlösung NaCl 0,9%	500 ml/Zul.Nr. 609 6595.00.00	B. Braun
U-40 Insulin Plastipak mit Kanüle	1 ml/Art.Nr. 300 334	BD Diabetes Care
Insuman Rapid	40 IE/ml in Durchstechflasche PZN 892 3052	Sanofi-Aventis
Glukagon (GlukaGen®)	1 mg (1IE)/PZN 499 8461	NovoNordisk

Material, Ausrüstung und Geräte

4.3 Ausrüstung

Bezeichnung	Type/Modell	Hersteller
Klettmanschette Normalgröße	Typ M 14x48 cm Bis 31,9 cm Armumfang	Omron Healthcare GmbH
Klettmanschette groß	Typ L 16x65 cm 32,0 - 42,0 cm Armumfang	Omron Healthcare GmbH
Nicht-elastisches Maßband	Länge mind. 200 cm Einteilung in Zenti- und Millimeter	
Quarzgesteuerte Großstoppuhr	Mesotron Quartz	Hanhart
Funkgesteuerte Wanduhr		
Kurzzeitwecker 60 Minuten		
Raumthermometer		
Infusionsständer		
Ständer für Blutröhrchen		
Stauschlauch		
Patientenliege/-bett mit verstellbarem Fuß- und Kopfteil		
Kissen als Unterlage zur bequemen Armlagerung		

Material, Ausrüstung und Geräte

4.4 Geräte und Programme

Bezeichnung	Type/Modell	Hersteller
Infusomat® Space	Art.Nr. 871 3050	B. Braun
Perfusor Space	Art.Nr. 871 3030	B. Braun
SpaceStation mit Cover	Art.Nr. 871 3232	B. Braun
	Art.Nr. 871 3170	
Immolute	200 Xpi	Siemens
Blutglukosemessgerät	Biosen C_Line	EKF Diagnostics
Blutdruckmessgerät	705IT	Omron Healthcare GmbH
Küchenwaage	Siena/Art.Nr. 658401	Soehnle
Digitale Waage mit Stadiometer	SECA 764, Eichstufe 3	SECA
2 Kabel, Netzladegerät, Test- Widerstand TE, Geräteprotokoll		Date Input GmbH
Überwachungsmonitor	Dash 2500	GE Healthcare
Phasensensitives Monofrequenz- Impedanzanalysegerät	Nutrigard-S	Data Input GmbH
Laptop	Latitude E6500	Dell
Programm Nutri-Plus	Version 5.1	Data Input
Windows Betriebssystem	2000 oder höher	Microsoft
Excel oder Office-Paket	2007 oder höher	Microsoft
GraphPad Prism	Version 7	GraphPad Software
SPSS Statistics		IBM AG

Material, Ausrüstung und Geräte

4.5 Herstellernachweis

B. Braun Melsungen AG; Melsungen, Deutschland

BD Becton, Dickinson and Company; New Jersey, USA

Biozym Scientific GmbH; Hessisch Oldendorf, Deutschland

Data Input GmbH; Pöcking, Deutschland

Dell Technologies Inc.; Round Rock, Texas, USA

Desma GmbH; Mainz-Kastel, Deutschland

Dextro Energy GmbH & Co KG; Meerbusch, Deutschland

EKF Diagnostic GmbH; Barleben, Deutschland

Fresenius Kabi AG; Bad Homburg, Deutschland

GE Healthcare AG; Fairfield, Connecticut, USA

GraphPad Software Inc.; La Jolla, Californien, USA

Hanhart GmbH; Gütenbach, Deutschland

IBM AG; Armonk, USA

MBL Laboratories Co., LTD; Nagoya, Japan

Medipac GmbH; Königswinter, Deutschland

MEDIPAN GmbH; Dahlewitz, Deutschland

Microsoft AG; Redmond, Washington, USA

Nestlé Nutrition Health Science GmbH; Frankfurt/Main, Deutschland

NovoNordisk AG, Bagsværd, Dänemark

Omron Health Care GmbH; Mannheim, Deutschland

R&D Systems Inc.; Minneapolis, Minnesota, USA

Radiometer GmbH; Willich, Deutschland

Sanofi-Aventis AG; Paris, Frankreich

Material, Ausrüstung und Geräte

Sarstedt AG & Co.; Nümbrecht, Deutschland

Seca GmbH & Co KG; Hamburg, Deutschland

Siemens AG; München, Deutschland

Soehnle – Leifheit AG; Nassau, Deutschland

Ergebnisse

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden 851 Patienten ausgewählt, die zwischen September 2005 und Juni 2015 in die Deutsche Diabetes Studie eingeschlossen wurden (Abbildung 1). Aufgrund fehlender Daten zu den Diabetes-assoziierten Antikörpern mussten 31 Patienten und aufgrund fehlender Daten zur eindeutigen Diagnosestellung des Diabetes mellitus drei Patienten ausgeschlossen werden.

Von den verbliebenen 817 Patienten waren 514 Patienten (339 Männer, 175 Frauen) negativ für GADA und ICA-Antikörper und bildeten die Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

Bei 260 Patienten lag ein positiver Nachweis von GADA und/oder ICA-Antikörper vor. Bei einem dieser Patienten war der Beginn der Insulintherapie unklar, so dass er aus der Auswertung ausgeschlossen wurde. Für die übrigen 259 Patienten wurde anhand der vorliegenden Follow-Up Daten bis zum 31.12.2015 die Dauer von der Diagnosestellung bis zum Start der Insulintherapie bestimmt. Patienten, bei denen die Insulintherapie mehr als 90 Tage nach Diabetesdiagnose begann, wurden als AK+/Ins-bezeichnet. Dies traf auf 48 Patienten (30 Männer, 18 Frauen) zu.

Alle anderen 211 Patienten mit einem Beginn der Insulintherapie innerhalb von 90 Tagen nach Diagnose bildeten die Gruppe mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (123 Männer, 88 Frauen). Die Mehrheit dieser Patienten (81 %) wies einen Start der Insulintherapie innerhalb einer Woche nach Diagnosestellung auf, 14 % innerhalb von ein bis vier Wochen und 5 % innerhalb von vier bis zwölf Wochen (Abbildung 1).

Ergebnisse

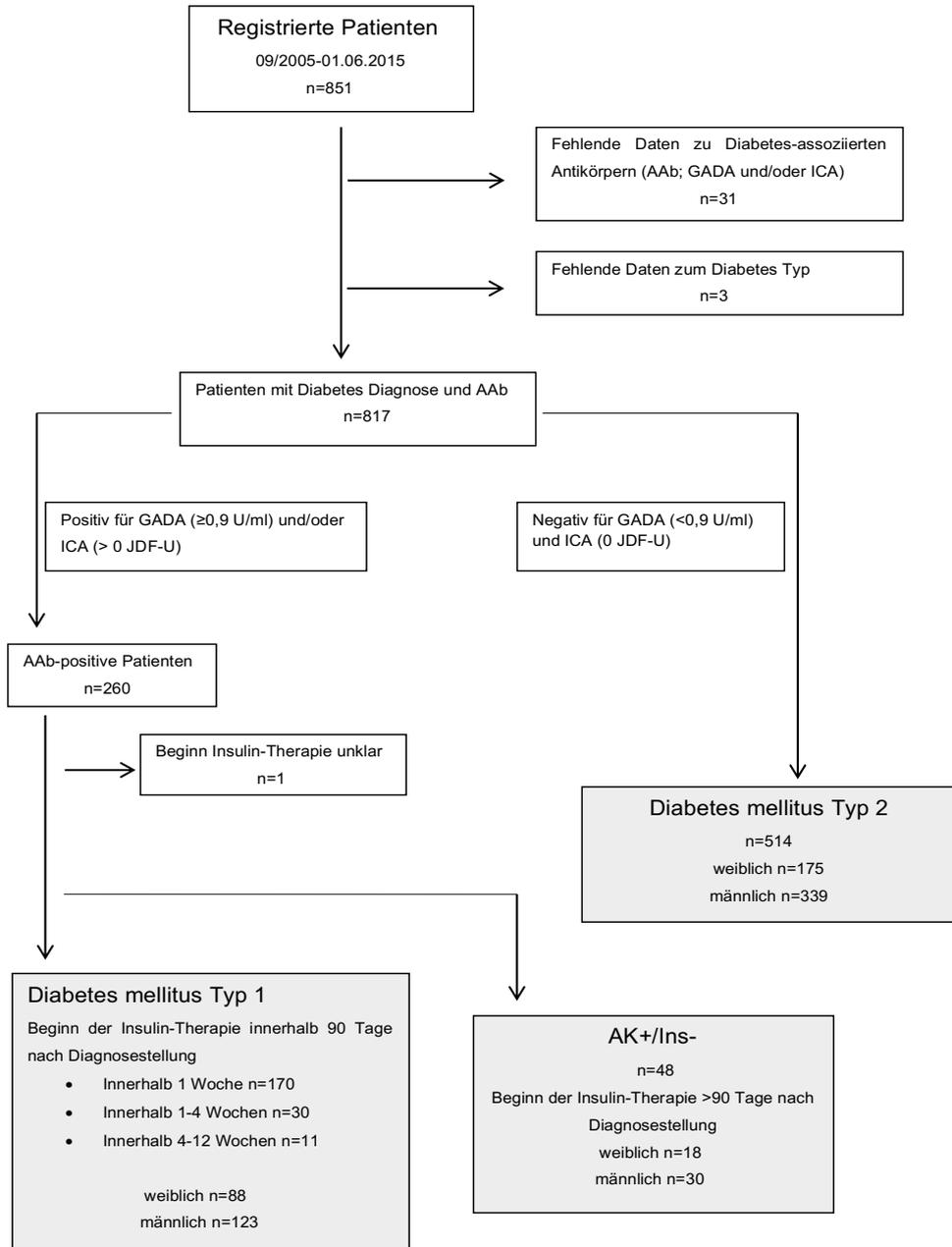


Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv. Dargestellt ist der Verlauf der Aufnahme von Patienten mit einem Diabetes mellitus in die vorliegende Studie. Abkürzungen: AAb-Auto-Antikörper, AK-Antikörper, GADA-Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, ICA-Insel-Zell-Antikörper, Ins-Insulin

Ergebnisse

5.2 Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren bei Einschluss in die Studie durchschnittlich 33 Jahre, AK+/Ins- Patienten 48 Jahre und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 waren 54 Jahre alt (Tabelle 3). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten im Median einen BMI von 24 kg/m², der im Bereich des Normalgewichtes einzuordnen ist. AK+/Ins- Patienten zeigten im Median einen BMI von 27 kg/m² (p<0,01 zu T1D, p<0,001 zu T2D) und lagen somit im Bereich einer Präadipositas (BMI 25 bis < 30 kg/m²). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen einen BMI von 31 kg/m² (p<0,001 zu T1D) auf, der auf eine vorliegende Adipositas Grad 1 (BMI 30-35 kg/m²) hindeutet.¹³³

Tabelle 3: Basischarakteristika der Patienten bei Studieneinschluss

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
Anzahl (m/w)	211 (123/ 88)	48 (30/ 18)	514 (339/ 175)
Alter (Jahre)	33 [26; 42]	48 [41; 54] ^{***,##}	54 [46; 61] ^{§§§}
Gewicht (kg)	75,9 [67,1; 85,7]	84,1 [74,1; 93,4] ^{*,##}	92,8 [81,6; 106,2] ^{§§§}
Größe (cm)	176 [169; 184]	175 [167; 180]	174 [166; 179] ^{§§§}
BMI (kg/m ²)	23,9 [21,9; 26,6]	27,1 [22,8; 30,4] ^{**,###}	30,7 [27,1; 35,3] ^{§§§}
RR syst. (mmHg)	130 [122; 138]	134 [126; 147] ^{**}	142 [130; 153] ^{§§§}
RR diast. (mmHg)	77 [71; 84]	84 [77; 91] ^{**}	85 [78; 91] ^{§§§}
Diabetes Diagnose (Tage)	177 [120; 278]	212 [136; 287]	172 [96; 258]
HbA1c (%)	6,4 [5,9; 7,1]	6,2 [5,8; 7,0]	6,2 [5,9; 6,9]
HbA1c (mmol/mol)	46,5 [40,9; 54,1]	44,3 [39,9; 53,0]	44,3 [40,9; 51,9]

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, BMI-Body-Maß-Index, diast.-diastolisch, HbA1c-Hämoglobin A1c, Ins-Insulin, m-männlich, RR-Blutdruck, syst.-systolisch, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes, w-weiblich; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; # p < 0,01, ### p < 0,001 im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; §§§ p < 0,001 im Vergleich T2D zu T1D

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten im Median systolische Blutdruckwerte von 130 mmHg, AK+/Ins- Patienten Werte im Median von 134 mmHg (p<0,01 zu T1D). Beide liegen im Bereich der hoch-normalen Blutdruckwerte. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen im Median systolische Blutdruckwerte von 142 mmHg (p<0,001 zu T1D) auf. Dieser Wert deutet eine

Ergebnisse

Hypertonie Grad 1 an.¹³⁴ Die diastolisch gemessenen Blutdruckwerte lagen im Median bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im optimalen Bereich bei 77 mmHg. AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen im Median ähnliche Werte in Bezug auf die diastolischen Blutdruckwerte auf: AK+/Ins- mit 84 mmHg (Normal-Wert; $p < 0,01$ zu T1D) und 85 mmHg bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (hoch-normal; $p < 0,001$ zu T1D).¹³⁴

Die Aufnahme der Patienten in die vorliegende Studie erfolgte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Durchschnitt 177 Tage nach der Diabetes-Diagnose, bei AK+/Ins- Patienten nach 212 Tagen und mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nach 172 Tagen.

Alle drei Patienten-Gruppen zeigten gut eingestellte Blutglukosewerte:^{44,135} Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 hatten im Median einen HbA1c von 6,4 % (46,5 mmol/mol) und AK+/Ins- Patienten bzw. Diabetes mellitus Typ 2 von je 6,2 % (44,3 mmol/mol).

5.3 Antikörper und Immunmarker

In den drei Patienten-Gruppen erfolgte die Bestimmung der Antikörper ICA und GADA (Tabelle 4). Die Positivität für die Antikörper wurde hierfür wie folgt festgelegt:¹³²

ICA > 20 JDFU

GADA > 0,9 U/ml

Bei der Einheit JDFU (Juvenile Diabetes Foundation Unit) handelt es sich um eine Einheit aus der indirekten Immunfluoreszenz-Messung, bei der durch den Vergleich des Patientenserums mit einem Referenzserum der JDF die Höhe des Patiententiters bestimmt wird.¹³⁶

Tabelle 4: Anzahl der Antikörper-positiven Patienten

Variable	T1D (n 211)	AK+/Ins- (n 48)	T2D (n 513)
ICA	19	8	0
GADA	19	13	0
ICA+GADA	173	27	0

Angegeben ist die Anzahl der Patienten auf positiv gemessene Antikörper gegen ICA und GAD in den jeweiligen Patienten-Gruppen; Abkürzungen: AK-Antikörper, GADA-Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, ICA-Insel-Zell-Antikörper, Ins-Insulin, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes

Ergebnisse

Erwartungsgemäß wurden besonders Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 positiv auf Antikörper getestet. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (211 Patienten), waren für ICA und GADA 173 der Patienten positiv (82 %). Je 19 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen nur einen der beiden Antikörper auf. Von 48 AK+/Ins- Patienten wurden 8 positiv auf ICA getestet und 13 positiv auf GADA. Beide Antikörper konnten bei 27 AK+/Ins- Patienten nachgewiesen werden. Bei 513 getesteten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 konnten keine Antikörper gegen ICA und GAD nachgewiesen werden.

Zur Bestimmung der inflammatorischen Reaktivität in den Patientengruppen erfolgte die Quantifizierung von Immunmarkern im Serum der Patienten (Tabelle 5):

Tabelle 5: Diabetesassoziierte Immunmarker

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
IL-18 (pg/ml)	277 [194; 339]	259 [189; 324]	284 [226; 379]
IL-6 (pg/ml)	0,95 [0,71; 1,42]	1,34 [0,72; 1,77]	1,87 [1,23; 2,57]
E-Selectin (ng/ml)	34,4 [23,6; 45,0]	35,1 [28,5; 40,7]	40,7 [30,2; 54,4] ^{§§§}
sICAM (ng/ml)	219,5 [195,2; 248,1]	254,8 [189,2; 287,4]	242,3 [203,8; 285,5]
hsCRP (mg/dl)	0,10 [0,05; 0,19]	0,19 [0,09; 0,30]**	0,26 [0,14; 0,51] ^{§§§}

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, hsCRP-high-sensitive-C-reaktive-Protein, IL-Interleukin, Ins-Insulin, sICAM-lösliches-interzelluläres-Adhäsionsmolekül-1, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes, ** p < 0,01 im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; §§§ p < 0,001 im Vergleich T2D zu T1D

Die Höhe der Werte von IL-18 unterschied sich nicht zwischen den drei Patientengruppen (Median 259-284 pg/ml).

Die höchsten Werte für IL-6 waren bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachweisbar, danach folgten die Werte für AK+/Ins- Patienten und am geringsten waren sie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Allerdings konnten im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten nachgewiesen werden.

E-Selectin war bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 am höchsten nachweisbar (Median 40,7 ng/ml; p<0,001 zu T1D), wohingegen sich die Werte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten nicht wesentlich voneinander unterschieden (Median 34,4 ng/ml vs. 35,1 ng/ml). Auch bei den Werten für AK+/ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 2 war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Die sICAM Konzentration war bei Patienten mit einem

Ergebnisse

Diabetes mellitus Typ 1 am geringsten, bei AK+/Ins- Patienten am höchsten, die Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 lagen in der Mitte. Auch bei diesen Parametern konnte zwischen den drei Patienten-Gruppen keine Signifikanz ermittelt werden. Die Werte vom hsCRP waren bei AK+/Ins- Patienten fast doppelt so hoch, wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ($p < 0,01$). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen noch höhere Werte auf (0,26 mg/dl; $p < 0,001$ zu T1D).

5.4 Metabolische Charakteristika

Zur Charakterisierung des Lipidstoffwechsels wurde bei den Patienten die Höhe von Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceriden bestimmt (Tabelle 6):

Tabelle 6: Metabolische Charakteristika

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
Cholesterin (mg/dl)	181 [159; 208]	181 [168; 210] [#]	199 [176; 229] ^{§§§}
HDL (mg/dl)	61 [50; 72]	47 [41; 66] ^{***.#}	46 [38; 54] ^{§§§}
LDL (mg/dl)	104 [84; 123]	108 [92; 137] [#]	129 [105; 153] ^{§§§}
Triglyceride (mg/dl)	71 [53; 100]	105 [63; 153] [#]	128 [94; 189] ^{§§§}

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, HDL-High-Density-Lipoprotein, Ins-Insulin, LDL-Low-Density-Lipoprotein; T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes; *** $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; [#] $p < 0,05$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; ^{§§§} $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Der Cholesterin-Spiegel war bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 geringfügig höher ($p < 0,001$ zu T1D), als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder AK+/Ins- Patienten ($p < 0,05$ zu T2D). Sie lagen im Median alle im Normbereich. Die Konzentration des HDL zeigte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 den höchsten Wert (Median 61 mg/dl). AK+/Ins- Patienten wiesen ein HDL von 47 mg/dl auf ($p < 0,001$ zu T1D; $p < 0,05$ zu T2D). Ein ähnlicher Wert konnte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemessen werden (46 mg/dl; $p < 0,001$ zu T1D). Für das LDL wurden bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 die geringsten Werte gemessen. AK+/Ins- Patienten wiesen Werte zwischen denen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 auf ($p < 0,05$ zu T2D). Die höchsten Werte lagen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 vor ($p < 0,001$ zu T1D). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten bei den Triglyceriden den geringsten Wert. Um ca. 50 % höher lagen im Vergleich die Werte bei AK+/Ins-Patienten ($p < 0,05$ zu T1D). Fast doppelt so hohe Werte wie bei Patienten mit einem

Ergebnisse

Diabetes mellitus Typ 1 wurden für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt ($p < 0,001$).

5.5 Körperfettanteil

Bei der Anthropometrie wurden der Hüftumfang (cm) und der Taillenumfang (cm) der Patienten gemessen. Mit den erhobenen Daten konnte der Taillen-Hüft-Umfang (dimensionslos) errechnet werden. Mit Hilfe der Bioimpedanz-Messung erfolgte die Bestimmung der fettfreien Masse (kg) und der Fettmasse (%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Fettanteil

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
Hüftumfang (cm)	96 [91; 104]	100 [96; 109]**.##	108 [110; 116]\$\$\$
Taillenumfang (cm)	85 [76; 93]	95 [84, 106]***.###	105 [96; 116]\$\$\$
Taillen-Hüft-Umfang	0,88 [0,81; 0,93]	0,94 [0,90; 0,98]**.##	0,97 [0,92; 1,02]\$\$\$
Fettfreie Masse (kg)	58,2 [48,2; 66,3]	59,5 [51,8; 65,7]	60,7 [52,8; 69,4]\$\$
Fettmasse (%)	17,8 [13,5; 23,4]	24,0 [18,2; 32,8]**.###	32,5 [24,8; 41,1]\$\$\$

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, Ins-Insulin, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; \$\$ $p < 0,01$, \$\$\$ $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 betrug der Hüftumfang im Median 96 cm, der Taillenumfang 85 cm. AK+/Ins- Patienten wiesen im Median Werte von 100 cm beim Hüftumfang ($p < 0,01$ zu T1D und T2D) und 95 cm beim Taillenumfang ($p < 0,001$ zu T1D und T2D) auf. Die größten Werte zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2: im Median durchschnittlicher Hüftumfang 108 cm und Taillenumfang 105 cm (je $p < 0,001$ zu T1D). Der Taillen-Hüft-Umfang bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 betrug im Median 0,88, bei AK+/Ins- Patienten 0,94 ($p < 0,001$ zu T1D; $p < 0,05$ zu T2D) und bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 0,97 ($p < 0,001$ zu T1D). Die Messung der fettfreien Masse nach Segal ergab bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten ähnliche Werte im Median (58,2 kg zu 59,5 kg). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen leicht höhere Werte im Median von 60,7 kg auf ($p < 0,01$ zu T1D). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 betrug die Fettmasse 17,8 %. Die Werte der AK+/Ins-

Ergebnisse

Patienten lagen im Median bei 24 % ($p < 0,01$ zu T1D; $p < 0,001$ zu T2D). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen im Median eine Fettmasse von 32,5 % auf ($p < 0,001$ zu T1D).

5.6 Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wurde mit Hilfe des ivGTT bestimmt. In Abbildung 2 sind die jeweilig gemessenen Blutglukose-Werte zu den definierten Zeiteinheiten der drei Patientengruppen aufgezeigt.

Zu Beginn des ivGTT starteten die Nüchtern-Blutzucker-Werte der drei Patientengruppen bei einem ähnlichen Wert von ca. 110 g/dl ($p < 0,05$ T2D zu T1D). Bereits nach 2 Minuten zeigten alle drei Patienten-Gruppen einen steilen Anstieg der Blutglukose-Konzentration.

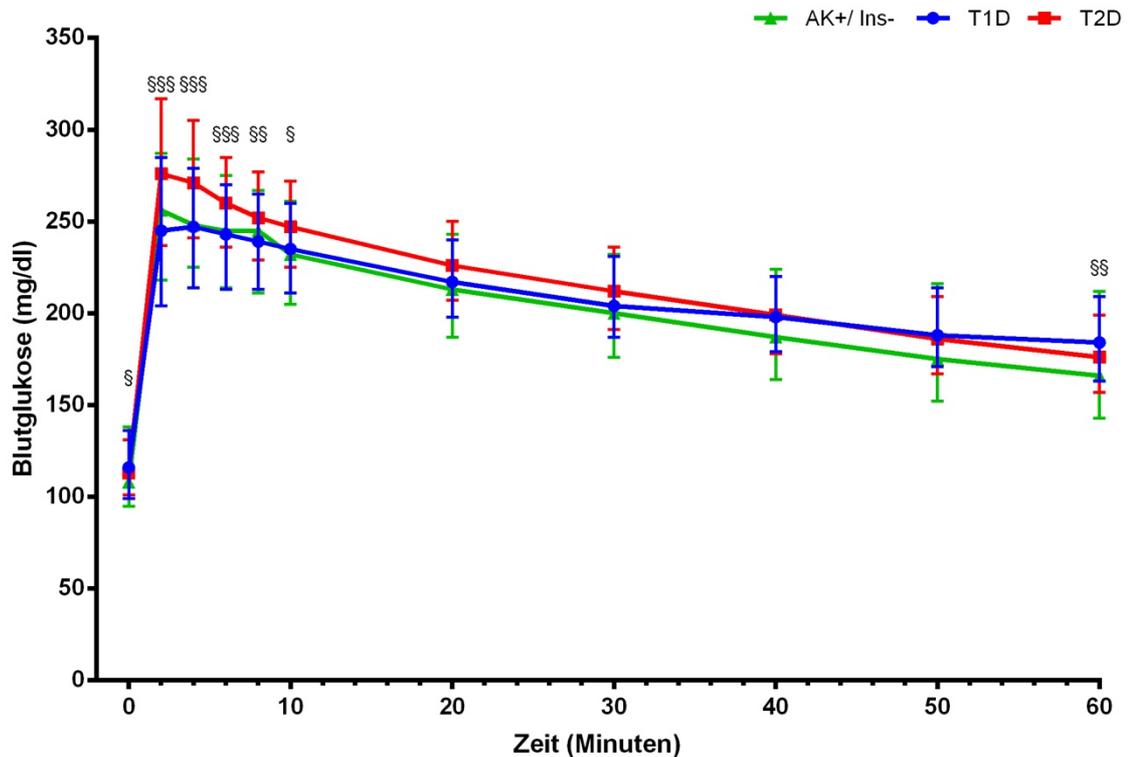


Abbildung 2: Blutglukose-Konzentration. Darstellung der Blutglukose-Konzentration (mg/dl) der drei Patienten-Gruppen gemessen im ivGTT über 60 Minuten zu definierten Zeitpunkten. Bestimmung bei 200 von 211 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei 471 von 514 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei 48 von 48 AK+/Ins- Patienten. Dargestellt ist jeweils der Median mit 25%-/75%-Quantil; § $p < 0,05$, §§ $p < 0,01$, §§§ $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten erreichten nach 2 Minuten ähnliche Werte von ca. 250 mg/dl, wobei die Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 auf fast 280 mg/dl anstiegen ($p < 0,001$ T2D zu T1D). Bei

Ergebnisse

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 hielten sich die Werte der Blutglukose-Konzentration in der 4. und 6. Minute nach Start des ivGTT weiter auf einem hohen Niveau von 272 mg/dl und 260 mg/dl ($p < 0,001$ T2D zu T1D). Auch die Blutglukose-Konzentration von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten hielt sich in der 4. und 6. Minute auf einem ähnlichen Niveau des Wertes aus der 2. Minute. In der 8. Minute wiesen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten weiterhin ähnliche Blutglukose-Werte auf (239 mg/dl bzw. 245 mg/dl). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen einen Wert von 252 mg/dl in der 8. Minute auf ($p < 0,01$ zu T1D). Auch in der 10. Minute des ivGTT zeigten AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 1 ähnliche Blutglukose-Werte auf (232 mg/dl bzw. 235 mg/dl). Lediglich Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten auch hier einen höheren Wert von 247 mg/dl ($p < 0,05$ zu T1D). Bis zum Ende des ivGTT fielen die Werte der Blutglukose-Konzentration in allen drei Patienten-Gruppen kontinuierlich. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 erreichten End-Werte von 183 mg/dl Blutglukose. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erzielten 177 mg/dl Blutglukose ($p < 0,01$ zu T1D). Den geringsten Wert zeigten AK+/Ins- Patienten in Höhe von 166 mg/dl.

Ergebnisse

Im Verlauf des ivGTT erfolgte parallel zur Bestimmung der Blutglukose-Konzentration auch die Messung der stimulierten C-Peptid-Konzentration. Die erhobenen Werte sind in Abbildung 3 dargestellt.

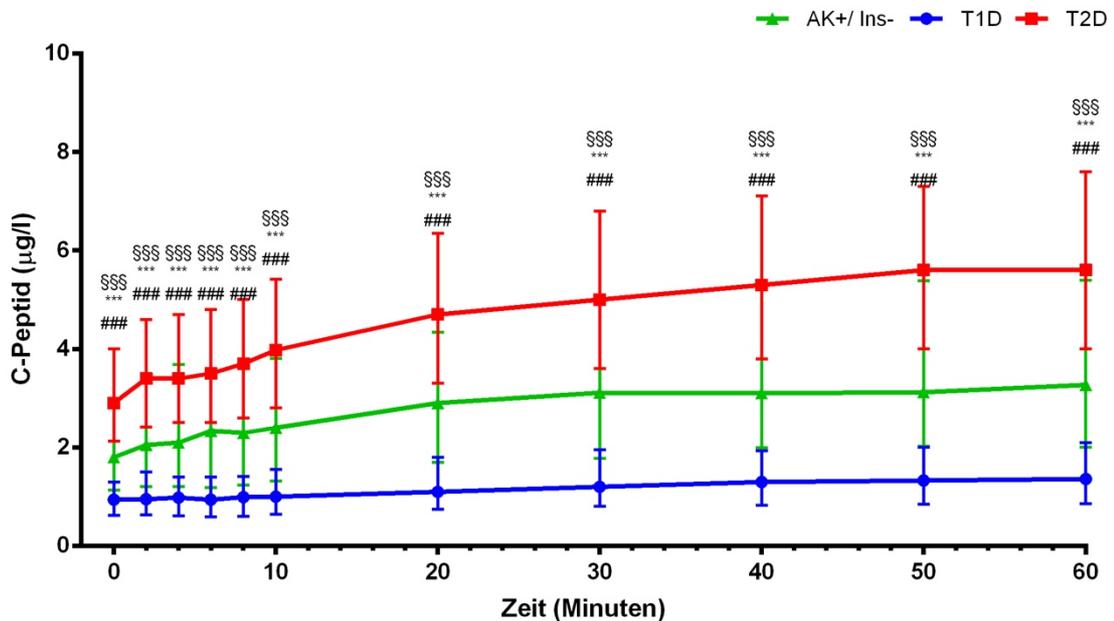


Abbildung 3: C-Peptid-Konzentration. Darstellung der C-Peptid-Konzentration ($\mu\text{g/l}$) der drei Patienten-Gruppen gemessen im ivGTT über 60 Minuten zu definierten Zeitpunkten. Bestimmung bei 202 von 211 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei 479 von 514 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei 48 von 48 AK+/Ins- Patienten. Dargestellt ist jeweils der Median mit 25%-/75%-Quantil. *** $p < 0,001$ im Vergleich AK+/ins- zu T1D; ### $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; SSS $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Die anfänglich geringste C-Peptid-Konzentration wiesen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 auf. Sie starteten bei einer C-Peptid-Konzentration von $0,94 \mu\text{g/l}$. Im Verlauf des ivGTT stieg ihre C-Peptid-Konzentration nur um ca. 50 % auf $1,36 \mu\text{g/l}$. Ausgehend von einer C-Peptid-Konzentration von $1,8 \mu\text{g/l}$ erreichten AK+/Ins-Patienten nach 60 Minuten einen Wert von $3,3 \mu\text{g/l}$ und lagen damit am Ende des ivGTT mehr als doppelt so hoch, wie die Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ($p < 0,001$). Die stimulierte C-Peptid-Konzentration im ivGTT erreichte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 die höchsten Werte. Es erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg der C-Peptid-Konzentration über die Dauer von 60 Minuten von $2,9 \mu\text{g/l}$ auf $5,6 \mu\text{g/l}$. Beim Vergleich der C-Peptid-Konzentration in den drei Patientengruppen zeigte sich über den gesamten ivGTT eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Ergebnisse

Analog zum C-Peptid wurde die Insulinkonzentration der Patienten im ivGTT bestimmt (Abbildung 4).

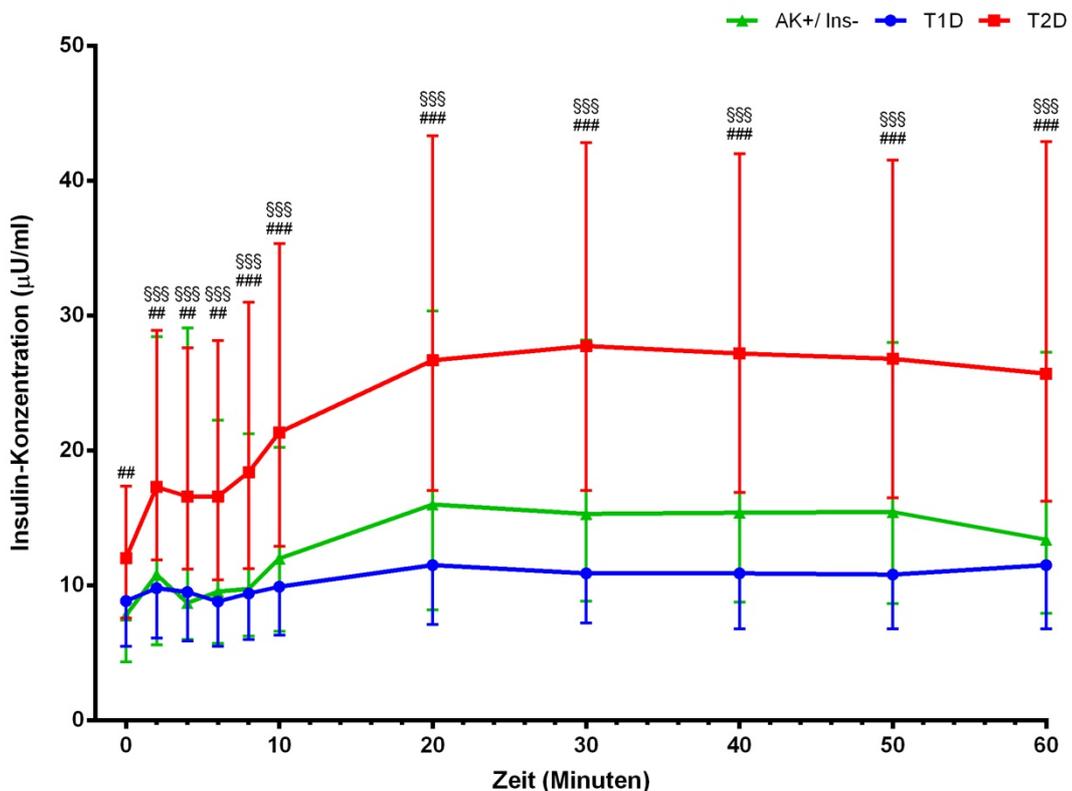


Abbildung 4: Insulinkonzentration. Darstellung der Insulinkonzentration ($\mu\text{U/ml}$) der drei Patienten-Gruppen gemessen im ivGTT über 60 Minuten zu definierten Zeitpunkten. Bestimmung bei 189 von 211 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei 452 von 514 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bei 48 von 48 AK+/Ins- Patienten. Dargestellt ist jeweils der Median mit 25%- und 75%-Quantil. ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; \$\$\$ $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Die Insulinkonzentration im ivGTT stieg bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 am stärksten an. Ausgehend von einem Basalwert $12,0 \mu\text{U/ml}$ erreichte sie einen Maximalwert von $27,8 \mu\text{U/ml}$ nach 30 Minuten und einen Wert von $25,7 \mu\text{U/ml}$ nach 60 Minuten. Die Insulinkonzentration von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/ins- Patienten blieb in den ersten 8 Minuten nach Start des ivGTT stabil im Bereich des Ausgangswertes von $8,8 \mu\text{U/ml}$ bzw. $7,8 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,01$ zu T2D). Ab der 10. Minute nach Start des ivGTT stieg die Insulinkonzentration von AK+/Ins- Patienten auf $12,0 \mu\text{U/ml}$, um nach 20 Minuten ein Maximum von $16,0 \mu\text{U/ml}$ zu erreichen. Gleichbleibend auf diesem Niveau bis zur 50. Minute fiel die Insulinkonzentration in der 60. Minute auf $13,4 \mu\text{U/ml}$ ab ($p < 0,001$ zu T2D). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 stieg die Insulinkonzentration in der 10. Minute auf $9,9 \mu\text{U/ml}$, erreichte in der 20. Minute ihr Maximum von $11,5 \mu\text{U/ml}$ und

Ergebnisse

blieb auf diesem Niveau bis zum Ende des ivGTT stabil. Beim Vergleich der Werte von AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 1 ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Sowohl beim Vergleich von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 2, als auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem Diabetes mellitus Typ 1 ergab sich ab der 8. Minute des ivGTT eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Zusammenfassend sind in Tabelle 8 nochmals die iAUC der 1. Phase und des totalen C-Peptid, Insulin und Blutglukose im ivGTT dargestellt.

Tabelle 8: iAUC von C-Peptid, Insulin und Blutglukose im ivGTT

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
1.Phase C-Peptid iAUC ((µg/l) x 10 min)	0,1 [-0,4; 1,2]	1,4 [0,1; 4,7]	3,7 [0,2; 9,8] ^{§§§}
Totale C-Peptid iAUC ((µg/l) x 60 min)	23,7 [12,6; 42,7]	68,1 [44,3; 138,7] ^{***.###}	134,0 [88,3; 191,2] ^{§§§}
1.Phase Insulin iAUC ((µU/ml) x 10 min)	0,3 [-7,6; 10,8]	16,5 [1,5; 49,2] [#]	46,1 [10,8; 108,3] ^{§§§}
Totale Insulin iAUC ((µU/ml) x 60 min)	74,5 [-1,3; 183,2]	289,8 [129,6; 871,4] ^{###}	730,5 [426,0; 1249,6] ^{§§§}
1.Phase Blutglukose iAUC ((mg/dl) x 10 min)	1066 [913; 1255]	1190 [994; 1372] ^{*.#}	1306 [1142; 1502] ^{§§§}
Totale Blutglukose iAUC ((mg/dl) x 60 min)	5245 [4813; 5943]	5223 [4812; 5962] [#]	5784 [5138; 6567] ^{§§§}

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, Ins-Insulin, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes; * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; # $p < 0,05$, ### $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; §§§ $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

In der 1. Phase zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 die höchsten C-Peptid Werte im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ($p < 0,001$). AK+/Ins- Patienten wiesen einen im Vergleich um 62% niedrigeren Wert auf. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurde die niedrigste iAUC ermittelt. Auch bei Betrachtung der totalen C-Peptid iAUC zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 den niedrigsten Wert (Median 23,7 ((µg/l) x 60 min)).

AK+/Ins- Patienten wiesen eine fast dreifach so hohe totale C-Peptid iAUC auf ($p < 0,001$). Die höchste C-Peptid iAUC (Median 134 ((µg/l) x 10 min)) ließ sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ($p < 0,001$ zu T1D) feststellen. Analog zum C-Peptid ließen sich bei den Werten für die totale und 1. Phase iAUC vom Insulin selbige Tendenzen bei den Patienten feststellen: Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen auch hier die geringsten Werte für die iAUC der ersten Phase und der totalen iAUC auf (0,3 ((µU/ml) x 10 min) bzw. 74,5 ((µU/ml) x 60 min)). Die höchsten Werte für die iAUC der ersten Phase und der totalen iAUC wurden bei Patienten mit

Ergebnisse

einem Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt (beide $p < 0,001$ zu T1D). Die Werte der iAUC der ersten Phase und der totalen iAUC von AK+/Ins- Patienten lagen zwischen den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ($p < 0,05$ zu T2D 1. Phase iAUC; $p < 0,001$ zu T2D totale iAUC). Bei Betrachtung der Ergebnisse der 1. Phase iAUC der Blutglukosekonzentration wiesen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 einen geringfügig niedrigeren Wert wie AK+/Ins- Patienten auf: 1066 ((mg/dl) x 10 min) zu 1190 ((mg/dl) x 10 min) ($p < 0,05$ AK+/Ins- zu T1D). Wohingegen die Werte mit 1306 ((mg/dl) x 10 min) von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 deutlich höher lagen ($p < 0,001$ T2D zu T1D; $p < 0,05$ AK+/Ins- zu T2D). Beim Vergleich der totalen iAUC der Blutglukose von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten ließ sich kein Unterschied nachweisen. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen auch hier den höchsten Wert auf ($p < 0,001$ T2D zu T1D; $p < 0,05$ AK+/Ins- zu T2D).

Im Glukagonstimulationstest wurden die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen nach 0 und 6 Minuten bestimmt und das Δ berechnet. Die erhobenen Werte sind in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Insulin- und C-Peptid- Konzentration im Glukagonstimulationstest

Variable	T1D	AK+/Ins-	T2D
Δ Insulin ($\mu\text{U/ml}$) 0-6 min	6,1 [2,6; 11,6]	17,5 [8,0; 39,6]**,###	35,9 [23,2; 55,1]\$\$\$
Δ C-Peptid ($\mu\text{g/l}$) 0-6 min	0,5 [0,3; 1,0]	1,8 [0,7; 3,1]***,###	2,9 [2,1; 4,0]\$\$\$

Angegeben sind Median [25%; 75%-Quantil]; Abkürzungen: AK-Antikörper, Ins-Insulin, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T1D; ### $p < 0,001$ im Vergleich AK+/Ins- zu T2D; \$\$\$ $p < 0,001$ im Vergleich T2D zu T1D

Im Glukagonstimulationstest stellte sich der Diabetes mellitus Typ 1 mit den niedrigsten Werten bezogen auf die Insulinsekretion dar (Median 6,1 $\mu\text{U/ml}$). Die Insulinsekretion von AK+/Ins- Patienten fiel im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 fast dreifach so hoch aus ($p < 0,01$). AK+/Ins- Patienten zeigten Ergebnisse, die fast 50 % geringer ausfielen (17,5 $\mu\text{U/ml}$; $p < 0,001$), als Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten ca. 6-fach höhere Insulinwerte (35,9 $\mu\text{U/ml}$), als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ($p < 0,001$). Auch bei Betrachtung der Ergebnisse für die C-Peptid-Konzentration fallen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 durch die niedrigsten Werte auf (0,5 $\mu\text{g/l}$). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erreichten auch hier die höchsten Ergebnisse (2,9 $\mu\text{U/l}$; $p < 0,001$ zu T1D), wobei die Werte der AK+/Ins- Patienten wieder

Ergebnisse

zwischen den beiden anderen Diabetes Typen lagen ($1,8 \mu\text{U/l}$; $p < 0,001$ zu T1D und zu T2D).

5.7 Insulinresistenz

Die M-Werte, die beim HEC ermittelt werden konnten, stellen ein Maß für die Insulinsensitivität dar. Liegt der M-Wert unter $4,7 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$, so liegt eine Insulinresistenz vor.¹³¹ In Abbildung 5 sind die M-Werte, die im HEC gemessen wurden, angegeben.

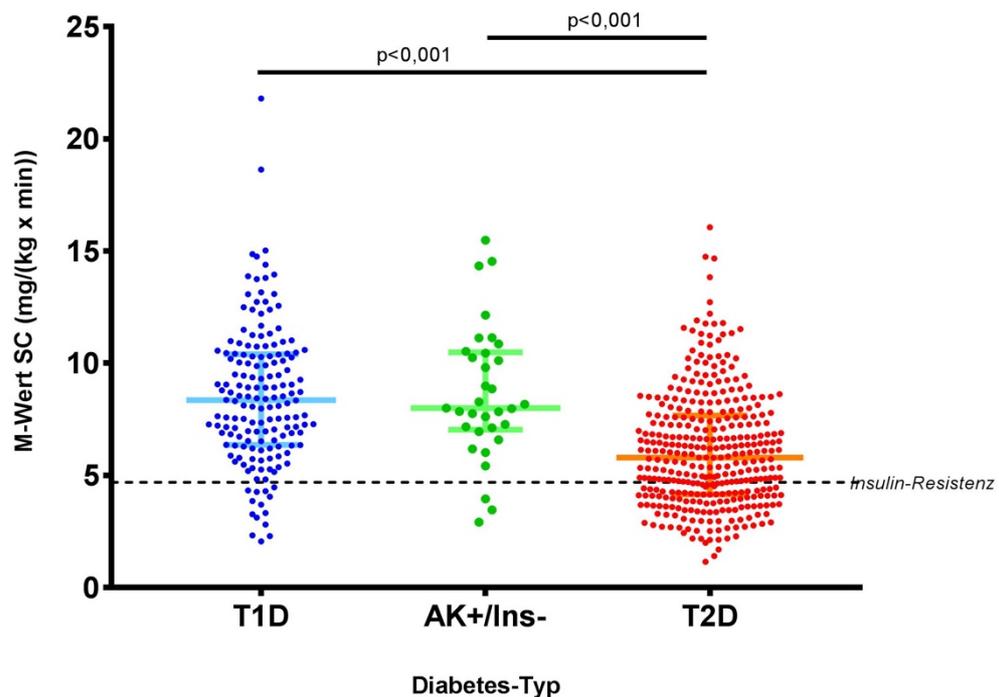


Abbildung 5: M-Werte. Darstellung der M-Werte SC (mg/(kg x min)) der Patienten-Gruppen, die im HEC bestimmt wurden. Die horizontalen Linien zeigen den Median und 25-/75%-Quantil an. Die Punkte stehen für die einzelnen M-Werte des jeweiligen Patienten. Messung bei 162 von 211 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei 351 von 514 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bei 33 von 48 AK+/Ins- -Patienten. Die gestrichelte Linie zeigt die Grenze zur Insulinresistenz an ($M < 4,7 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$). Abkürzungen: AK-Antikörper, Ins-Insulin, T1D-Diabetes mellitus Typ 1, T2D-Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen hier den höchsten M-Wert mit einem Median von $8,36 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$ auf. Nur geringfügig niedriger war der Median der AK+/Ins- Patienten ($8,0 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$). Im Vergleich konnte zwischen den M-Werten der AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 1 keine Signifikanz nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) lag zwischen den Werten von AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 2 vor. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten den niedrigsten M-Wert. Hier ließ sich ein

Ergebnisse

signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 nachweisen.

In der Abbildung 5 lässt sich durch die Darstellung der individuellen Daten die Verteilung der M-Werte in den jeweiligen Patienten-Gruppen gut erkennen. Besonders deutlich wird hierbei, dass auch in den Patientengruppen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- bei einigen Patienten eine Insulinresistenz nachgewiesen werden konnte (M Wert $< 4,7$ mg/(kg x min)). Ebenso lassen sich aber auch in der Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit einer guten Insulinsensitivität finden (M-Wert > 10 mg/(kg x min)).

Hierbei wiesen 3 von 33 AK+/Ins- Patienten eine Insulinresistenz auf (9 %). Von 162 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurde bei 14 Patienten (8,6 %) eine Insulinresistenz festgestellt. Besonders in der Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurde bei 33 % (115 von 351 Patienten) eine Insulinresistenz nachgewiesen.

Diskussion

6 Diskussion

Diese Arbeit untersuchte die Frage, ob sich Antikörper-positive Diabetes-Patienten, die nach Diagnose rasch Insulin benötigen von jenen, die nicht rasch Insulin benötigen, in Bezug auf bestimmte Merkmale unterscheiden. Identifikation solcher Merkmale könnte die Diagnosestellung und im Weiteren die Behandlung der betroffenen Patienten beeinflussen bzw. optimieren.

6.1 Basischarakteristika

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach dem Vorliegen von Antikörpern, dem Beginn der Insulintherapie und dem Alter in drei Gruppen aufgeteilt. AK+/Ins-Patienten wurden hierbei durch positive Antikörper für ICA und/oder GADA und einer Insulintherapie mit Beginn mindestens 90 Tage nach Diabetes Diagnose definiert. Das Alter der eingeschlossenen AK+/Ins- Patienten lag bei über 30 Jahren, im Median bei 48 Jahren.

Bei der Ermittlung des BMI in den drei Patienten-Gruppen lagen die Werte bei den AK+/Ins- Patienten zwischen denen der Patienten mit einem Diabetes mellitus und unterschieden sich von denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. In früheren Studien wurden unterschiedliche Ergebnisse erhoben: Beim Vergleich der BMI-Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA wurde in mehreren Studien kein Unterschied gefunden. Im Schnitt lag der BMI in diesen Studien sowohl bei LADA-Patienten als auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 bei 24 kg/m^2 .^{115,137,138} In der Studie von Hosszufalusi wurde der LADA mit einem Alter bei Auftreten des Diabetes älter als 35 Jahre, mit dem Vorliegen von Diabetes-spezifischen Antikörpern (ICA, GADA oder IA2A) und einer insulinfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach Diagnosestellung definiert.¹¹⁵ In den Untersuchungen von Djekic et al. wurden Patienten, die älter als 30 Jahre waren, sowie GAD-Antikörper aufwiesen, dem LADA zugeordnet.¹³⁷ Mit einem Alter von über 40 Jahren und positiven ICA-Antikörpern wurden Patienten von Groop et al. als LADA definiert.¹³⁸ Der BMI bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 fiel in wiederum zwei anderen Untersuchungen höher aus, als bei Patienten mit einem LADA.^{115,138} In der Studie von Hosszufalusi et al. ließen sich hierbei ähnliche Werte zum BMI erheben, wie in der vorliegenden Arbeit (T2D BMI 29 kg/m^2 ; LADA BMI 23 kg/m^2).¹¹⁵ Wohingegen in zwei

Diskussion

anderen Studien die Werte des BMI ähnlich waren.^{139,140} Die Arbeitsgruppe von Chiu et al. definierte den LADA wie folgt: älter als 35 Jahre, positive Antikörper GADA oder ICA und insulinfreie Zeit von mindestens 6 Monaten.¹³⁹ In der Studie von Tripathy et al. wurden Patienten mit positiven Antikörpern gegen GAD als LADA definiert.¹⁴⁰ Auch Hawa et al. fanden eine ähnliche Tendenz wie in der vorliegenden Arbeit: Der BMI von Patienten mit einem LADA war höher als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, aber geringer als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹¹⁷ Hawa et al. diagnostizierten den LADA bei Patienten, die älter als 30 Jahre waren, Diabetes-typische Antikörper aufwiesen und für mehr als 6 Monate nach Diagnosestellung kein Insulin benötigten.¹¹⁷ Ebenso fand auch die Arbeitsgruppe um Rosario et al. einen höheren BMI bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.¹⁴¹ Der LADA wurde von Rosario et al. bei Patienten, die älter als 35 Jahre waren, positiv für Antikörper gegen GAD und länger als 1 Jahr nach Diagnosestellung kein Insulin benötigten definiert.¹⁴¹

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der AK+/Ins- Patienten lagen zwischen denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, allerdings ohne Signifikanz zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. In der Untersuchung von Djekic et al. ähnelten sich die Werte des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem LADA und bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.¹³⁷ In einer früheren Untersuchung wurden ähnliche systolische und diastolische Blutdruckwerte für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA festgestellt.¹⁴² Der LADA wurde in dieser Untersuchung bei Patienten diagnostiziert, die älter als 30 Jahre waren, Antikörper gegen GAD aufwiesen und für mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung des Diabetes kein Insulin benötigten.¹⁴² Die Arbeitsgruppe um Hawa et al. fand keinen Unterschied bei den systolischen Blutdruckwerten zwischen Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1. Hingegen lagen die Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höher als bei Patienten mit einem LADA.¹¹⁷ In einer Studie von Zinman et al., in der Patienten mit einem LADA älter als 30 Jahre und positiv für GADA waren, wiesen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem LADA ähnliche Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck auf.¹⁴³ Höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte konnten im Vergleich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zu Patienten mit einem LADA gemessen werden.¹⁴²

Im Gesamten ist die Blutglukose-Einstellung bei den untersuchten Patienten sowohl bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, als auch bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 als sehr gut zu beurteilen. Beide Patientengruppen

Diskussion

lagen innerhalb der empfohlenen HbA1c-Grenzwerte.^{44,135} Dies lässt sich möglicherweise auf die zum Teil bereits seit mindestens 3 Monaten bestehende Erkrankungsdauer zurückführen. In diesem Zeitraum war eine optimale Einstellung der Blutglukosewerte möglich. AK+/Ins- Patienten und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen einen HbA1c von je 6,2 % auf, Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 lagen geringfügig höher mit 6,4 %. In der Literatur lassen sich zur Höhe des HbA1c bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterschiedliche Daten finden: Bereits in den 90er Jahren fand die Arbeitsgruppe um Groop et al. keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der HbA1c-Werte von Patienten mit einem LADA, Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Allerdings lagen die Werte der LADA-Patienten über denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.¹³⁸ Ebenfalls kein Unterschied konnte zwischen Patienten mit einem LADA und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gefunden werden.^{144,145} Von Carlsson et al. wurden Patienten mit einem LADA wie folgt definiert: älter als 30 Jahre, positiv für GADA und länger als 1 Jahr keine Insulinpflicht nach Diagnosestellung.¹⁴⁴ Dahingegen legten Chaillous et al. kein Alter der Patienten mit einem LADA fest. Jedoch waren ihre Patienten mit einem LADA ebenfalls positiv für GADA oder ICA und benötigten kein Insulin.¹⁴⁵ Hosszufalusi et al. fanden ähnliche Werte für den HbA1c bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und Patienten mit einem LADA. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen hier höhere Werte auf.¹¹⁵ In einer anderen Studie lagen die Werte für den HbA1c bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und Patienten mit einem LADA ebenfalls auf gleicher Höhe.¹⁴⁵ Eine Beobachtung von Hernandez et al. zeigte ähnliche Werte des HbA1c für LADA-Patienten und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, allerdings auch höhere Werte von LADA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹¹⁸ Hernandez et al. charakterisierten Patienten mit einem LADA, wenn sie älter als 30 Jahre waren, GADA oder IA2A-Antikörper aufwiesen und mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung des Diabetes kein Insulin benötigten.¹¹⁸

6.2 Antikörper und Immunmarker

Bei der Bestimmung der betazell-gerichteten Antikörper waren besondere Auffälligkeiten zu vermerken. Besonders bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren alle Patienten positiv für Antikörper getestet worden, 82 % von ihnen für Antikörper gegen die beiden Antigene ICA und GAD. AK+/Ins- Patienten waren zu 56 % für beide Antikörper positiv, 8 Patienten für ICA und 13 Patienten für GADA.

Diskussion

Besonders auffallend war das Ergebnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2: Alle Patienten waren negativ auf ICA und GADA getestet worden. Im Vergleich mit der Fachliteratur lassen sich folgende Ergebnisse darstellen: Von 639 Patienten mit einem phänotypischen Diabetes mellitus Typ 2 wurde bei 10 % der Patienten GADA und/oder ICA nachgewiesen. Die Antikörper ICA und GADA konnten in 5,6 % bzw. 6,7 % der Fälle einzeln nachgewiesen werden, bei 2,3 % der Patienten auch beide Antikörper.¹⁴⁵ Ebenso wurden in der UKPDS-Studie von 3672 Patienten mit einem neudiagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 bei 10 % der Patienten GADA nachgewiesen, bei 6 % der Patienten ICA. Bei 4 % der Patienten konnten beide Antikörper nachgewiesen werden.¹⁰² In einer anderen Studie fanden sich bei Patienten mit einem LADA die höchsten positiv-Ergebnisse: in 33 % der Fälle ICA, in 26 % GADA und bei 22 % der Patienten beide Antikörper. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten nur zu 2 % für GADA und zu 3 % für ICA eine Positivität. Keiner der Patienten war positiv für beide Antikörper. Dahingegen wiesen die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ebenfalls eine Positivität für ICA (14 %), für GADA (9 %) oder für beide Antikörper (19 %) auf.¹¹⁵ Beim direkten Vergleich von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA konnten in 100% der Fälle bei Patienten mit einem LADA Antikörper gegen GAD nachgewiesen werden und 36 % gegen ICA. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ließen sich GADA bei 93 % und ICA bei 40 % der Patienten nachweisen. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 waren für keinen der beiden Antikörper positiv getestet worden.¹¹⁹ In dieser Untersuchung wurden Patienten, die älter als 30 Jahre waren, sowie positiv für GADA und mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung kein Insulin benötigten als Patienten mit einem LADA diagnostiziert.¹¹⁹

Bei der Bestimmung der Antikörper ICA und GADA fällt auf, dass beide Antikörper besonders bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder LADA nachweisbar waren und sich hieraus vermutlich der Beitrag zur (Auto-)immunreaktivität zur Genese der Patienten mit einem LADA ableiten lässt.

Beim Vergleich der Serum-Konzentration des Adhäsionsmoleküls E-Selectin zwischen den drei Diabetes-Formen fällt auf, dass die Konzentration bei Patienten mit einem autoimmunen Diabetes, entsprechend einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins-Patienten, sehr ähnlich sind. Auch für AK+/Ins- Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 2 ließ sich kein Unterschied nachweisen. Allerdings fiel die Konzentration bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Median um ca. 13 % höher aus.

E-Selectin wird mit dem vermehrten Auftreten von Arteriosklerose in Verbindung gebracht.¹⁴⁶ Besonders Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sind prädestiniert für eine Arteriosklerose.¹⁴⁷ In einer Untersuchung aus dem Jahr 2012 zeigten Patienten

Diskussion

mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höhere Werte für E-Selectin auf, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder einem LADA.¹⁴⁸ In dieser Studie wurden Patienten mit einem LADA definiert, wenn sie älter als 30 Jahre waren, GADA-positiv und mindestens 6 Monate kein Insulin nach Diagnosestellung des Diabetes benötigten.¹⁴⁸ In einer aktuellen Publikation der Action LADA Gruppe (November 2016) lagen die Werte des E-Selectin von Patienten mit einem Diabetes mellitus 2 ebenfalls höher als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA. Wobei Patienten mit einem LADA zwischen den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 lagen, ohne eine Signifikanz zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zu zeigen.¹¹⁹

Vergleicht man die Werte der sICAM-Konzentration unter den drei Diabetes-Gruppen, so lässt sich feststellen, dass AK+/Ins- Patienten im Median die höchsten Werte aufweisen, wogegen unter den drei Gruppen keine Signifikanz nachweisbar ist.

Die Rolle des Adhäsionsmoleküls sICAM wird bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 noch kontrovers diskutiert: Erhöhte Werte konnten in zwei aktuelleren Untersuchungen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu gesunden Personen nachgewiesen werden.^{43,149} Allerdings ließ sich aus dem Nachweis von erhöhten Werten des sICAM in früheren Studien aus den 1990er Jahren auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines autoimmunen Diabetes mellitus ableiten.^{150,151} Die Arbeitsgruppe um Pham et al. wies ebenfalls leicht erhöhte Werte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nach. Bei Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 wurden ähnliche Werte für sICAM gemessen.¹⁴⁸

Die IL-18-Werte von AK+/Ins- Patienten lagen unter denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, allerdings ohne Signifikanz. Betrachtet man die erhobenen Werte des IL-18 bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, so lässt sich feststellen, dass die Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 geringfügig niedriger sind, als die der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Diese fallen am höchsten aus. Die Beobachtung lässt sich durch eine frühere Studie bestätigen; zudem wird bisweilen ein Zusammenhang mit vorliegender Adipositas vermutet.¹⁵² Weiterhin fand man in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2015 heraus, dass ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der IL-18-Konzentration bei Patienten mit einem nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus und dem Fortschreiten zu einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus besteht.¹⁵³ Eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 zeigte ebenfalls, dass IL-18 vermehrt im Serum von Patienten mit einem Diabetes

Diskussion

mellitus Typ 1 nachzuweisen ist und zusätzlich auch in den Betazellen der Pankreas-Inseln.¹⁵⁴

Beim IL-6 ließ sich eine kontinuierliche Zunahme der Konzentration vom Diabetes mellitus Typ 1 über AK+/Ins- Patienten zum Diabetes mellitus Typ 2 feststellen. Eine Signifikanz konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. Die Action LADA Gruppe konnte Ende 2016 besonders bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höhere Werte des IL-6, im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder LADA nachweisen. Patienten mit einem LADA wiesen Werte zwischen den beiden Diabetes-Typen auf, allerdings ohne größeren Unterschied zu Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.¹¹⁹ Bereits wenige Jahre früher ließ sich ebenfalls feststellen, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höhere Konzentrationen für IL-6 aufweisen, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder LADA. Auch in dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA für IL-6 gemessen werden.⁴⁰ Patienten mit einem LADA wurden hier wie folgt charakterisiert: älter als 30 Jahre, GADA positiv und mindestens 6 Monate keine Insulinpflicht nach Diagnosestellung.⁴⁰

Vergleicht man die Werte des hsCRP der drei Probanden-Gruppen, so findet man einen kontinuierlichen Anstieg des Wertes von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (Median 0,1 mg/dl) zu AK+/Ins- Patienten (Median 0,19 mg/dl) und einem Diabetes mellitus Typ 2 (Median 0,26 mg/dl).

Erhöhte Werte des Entzündungsmarkers CRP werden vor allem mit einem Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht. Besonders Patienten mit zentraler Adipositas und körperlicher Inaktivität weisen einen höheren CRP-Wert auf und entwickeln bei entsprechender Prädisposition einen Diabetes mellitus Typ 2.^{155,156} In diesem Zusammenhang lässt sich ein starker Anstieg des CRP-Wertes bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Normoglykämie hin zum prädiabetischen Stadium beobachten. Der Unterschied beim Übergang vom prädiabetischen Stadium zum manifesten Diabetes mellitus Typ 2 hingegen lässt sich anhand des CRP-Spiegel kaum feststellen. Diese Ergebnisse sprechen für eine frühe Aktivierung des Immunsystems.¹⁵³ Eine Studie aus dem Jahr 2011 konnte erhöhte Werte des CRP bei Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 2 messen. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren die Werte nicht erhöht.¹⁵⁷ Xiang et al. definierten Patienten mit einem LADA, wenn sie älter als 30 Jahre waren, positiv für GAD Antikörper und mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung des Diabetes kein Insulin benötigten.¹⁵⁷ Eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2017 stellte fast doppelt

Diskussion

so hohe Werte für CRP bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wie für Patienten mit einem LADA fest.¹⁵⁸ Der LADA wurde hierbei diagnostiziert, wenn Patienten mit einem Diabetes mellitus älter als 35 Jahre waren, Diabetes-spezifische Antikörper aufwiesen und mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung kein Insulin benötigten.¹⁵⁸ Eine Erklärung könnte hierbei das oftmals gleichzeitige Vorliegen einer Adipositas bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sein, die mit erhöhten CRP-Werten einhergeht.¹⁵⁹ Auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 lassen sich erhöhte CRP-Werte messen, die bereits bei Beginn der Erkrankung nachweisbar sind und die autoimmunologische Reaktivität repräsentieren.¹⁶⁰

6.3 Metabolische Charakteristika

Bei der Betrachtung der gemessenen Cholesterin-Werte fällt auf, dass die Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten keinen wesentlichen Unterschied aufwiesen. Die Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 lagen nur unwesentlich höher. In einer Arbeit von Groop et al. fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Patienten mit einem LADA zu einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2.¹³⁸ Dabei lagen auch hier die Werte von Patienten mit einem LADA zwischen denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.¹³⁸ Zwischen Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 2 konnten beim Vergleich der Cholesterin-Werte auch keine Unterschiede ermittelt werden.¹⁴³ Ebenfalls in der Arbeitsgruppe von Djekic et al. konnten für die Cholesterin-Werte keine Unterschiede bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA gefunden werden.¹³⁷

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen die höchsten Werte für HDL auf. Niedrigere Werte erreichten AK+/Ins- Patienten und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Zwei frühere Studien zeigten jedoch andere Ergebnisse. Zwar wiesen auch hier besonders Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 die niedrigsten Werte für HDL auf, jedoch glichen die Werte von Patienten mit einem LADA eher den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.^{138,142} In einer Studie aus 2017 wurde ebenfalls bestätigt, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 niedrigere Werte für HDL aufweisen als Patienten mit einem LADA.¹⁵⁸ Die Arbeitsgruppe um Zinman et al. konnte diese Beobachtung bereits früher machen.¹⁴³ Beim Vergleich von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 fanden sich in einer weiteren Studie ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Werten für HDL.¹³⁷ Ebenfalls keine

Diskussion

Differenzen zwischen den Werten für HDL bei Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 konnten von Hawa et al. ermittelt werden. Hier lag ein Unterschied zwischen Patienten mit einem LADA und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 vor, wobei die Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 niedriger waren.¹¹⁷

Die Werte des LDL zeigten keinen Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten. Wohingegen die Werte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 um fast 20 % höher lagen. Die Arbeitsgruppe um Djekic et al. fand ebenso keinen Unterschied in der Höhe des LDL bei Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1.¹³⁷ Ein wiederum gegensätzliches Ergebnis fand die Action-LADA-Gruppe heraus: bei ihr lagen die Werte für LDL bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 höher, als bei Patienten mit einem LADA. Zudem wiesen auch Patienten mit einem LADA einen ähnlichen Wert für LDL auf, wie Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹¹⁷

Im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 lagen die Werte der Triglyceride der AK+/Ins- Patienten um 50 % höher, nochmals 25 % höher lagen die Werte der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit weiteren Studien, so lassen sich ähnliche Daten finden, die keinen wesentlichen Unterschied der Triglycerid-Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem LADA aufwiesen. Die Werte von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 lagen im Vergleich höher.^{138,142} Eine Studie von Zhou et al. bestätigte die Beobachtung, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höhere Werte für Triglyceride aufweisen als Patienten mit einem LADA.¹⁶¹ In einer Studie von Zinman et al. lagen die Werte für Triglyceride von Patienten mit einem LADA ebenfalls unter denen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹⁴³ Ebenfalls konnten in einer Studie von Hawa et al. bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem LADA höhere Werte für Triglyceride bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt werden. Zwischen Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 wurde auch hier kein Unterschied festgestellt.¹¹⁷ Beim Vergleich der Werte von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 konnte in einer weiteren Studie ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden.¹³⁷ Wohingegen eine Untersuchung von Rosario et al. einen höheren Triglycerid-Status bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 feststellen konnte.¹⁴¹

Diskussion

6.4 Körperfettanteil

Beim Taillen-Hüft-Umfang lagen die Werte der AK+/Ins- Patienten zwischen den Werten von den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. In der Fachliteratur lassen sich auch hierzu unterschiedliche Beobachtungen finden. In zwei Studien fand man keinen Unterschied beim Vergleich des Taillen-Hüft-Umfangs von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 heraus.^{115,137} Wohingegen beim Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 der Taillen-Hüft-Umfang höher ausfiel, als bei Patienten mit einem LADA.¹¹⁵ In einer Studie aus China fand man ebenfalls einen höheren Taillen-Hüft-Umfang bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 als bei Patienten mit einem LADA.¹⁶¹ Hier wurde der LADA bei Patienten diagnostiziert, wenn sie älter als 30 Jahre waren, Antikörper gegen GAD aufwiesen und mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung kein Insulin benötigten.¹⁶¹ In einer Arbeit von Tripathy et al. wurde der Taillen-Hüft-Umfang zwar nach Geschlecht aufgeschlüsselt angegeben, jedoch ließ sich unabhängig davon erkennen, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen höheren Taillen-Hüft-Umfang aufzeigten, als Patienten mit einem LADA.¹⁴⁰ In einer anderen Untersuchung konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem LADA festgestellt werden.¹⁴³ Die Arbeitsgruppe von Hawa et al. fand selbige Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit: ein höherer Taillen-Hüft-Umfang lag bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 als bei Patienten mit einem LADA vor. Patienten mit einem LADA wiesen einen höheren Taillen-Hüft-Umfang auf, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.¹¹⁷

Bei der Berechnung der fettfreien Masse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen AK+/Ins- Patienten und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Die Werte von AK+/Ins- Patienten liegen in der vorliegenden Arbeit zwischen denen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Auch hier konnten keine eindeutigen Ergebnisse beim Vergleich mit früheren Studien erhoben werden. Zum einen ließ sich ein niedrigerer Wert der fettfreien Masse bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 finden allerdings ohne signifikanten Unterschied.¹³⁸ In einer weiteren Studie fand man keinen signifikanten Unterschied zwischen der fettfreien Masse von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 2, wobei die Werte der Patienten mit einem LADA geringfügig niedriger ausfielen.¹⁴⁰ Die fettfreie Masse von Patienten mit einem LADA war vergleichbar mit den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Verglichen mit Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 waren die Werte von

Diskussion

Patienten mit einem LADA signifikant höher.¹⁶² Pes et al. definierten den LADA wie folgt: Patienten älter als 35 Jahre, GADA positiv und mindestens 6 Monate keine Insulinpflicht.¹⁶²

Betrachtet man die Ergebnisse der Fettmasse, so konnten signifikante Unterschiede zwischen den Werten von AK+/Ins- Patienten und denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erhoben werden, wobei die Werte der AK+/Ins- Patienten auch hier zwischen den Werten der beiden Diabetes Typen lagen. Verglichen mit einer früheren Studie, fand man eine ähnliche Tendenz ohne Signifikanz, jedoch wiesen die Patienten in den drei Diabetes-Gruppen insgesamt höhere Fettmasse-Werte auf, als in der vorliegenden Arbeit.¹³⁸ Zwar stellte die Arbeitsgruppe um Pes et al. die Werte der Fettmasse selektiert nach Geschlecht dar, jedoch konnten in den jeweiligen Gruppen ähnliche Fettmasse-Werte bei Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt werden. Im Vergleich von Patienten mit einem LADA und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 konnten signifikant höhere Fettmasse-Werte bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gefunden werden.¹⁶²

6.5 Insulinsekretion

Die Messung der Insulinsekretion mit Hilfe des ivGTT lässt bei vergleichender Betrachtung einige typische Erkenntnisse zu den drei Diabetesformen gewinnen: Sowohl bei der Nüchtern-Insulinkonzentration, als auch bei der Nüchtern-C-Peptid-Konzentration wiesen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 die geringsten Werte, die auf einem Niveau stabil blieben, auf. Hier ist anzunehmen, dass die Destruktion der Betazellen bereits weit fortgeschritten ist und die Patienten nur noch eine sehr geringe endogene Insulinproduktion besitzen. Zu Ende des ivGTT zeigten sie auch den höchsten Blutglukose-Wert auf. AK+/Ins- Patienten hingegen lagen mit den Werten für Nüchtern-Insulin- und Nüchtern-C-Peptid-Konzentration über den Werten der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, aber unter denen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Dies spricht zwar für eine eingeschränkte Sekretionskapazität der Betazellen, allerdings erscheint diese nicht so stark ausgeprägt wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Zudem zeigten AK+/Ins- Patienten die geringsten Blutglukose-Werte im ivGTT. Dies lässt sich neben der noch vorhandenen Möglichkeit zur Insulinsekretion, mit einer geringen oder gar fehlenden Insulinresistenz erklären, wie sie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten hier die höchsten

Diskussion

Werte für Insulin- und C-Peptid-Konzentration, wobei ein geringer Anstieg in der C-Peptid-Konzentration ab der 30. Minute im ivGTT auffällt. Ebenso fallen in der Kurve der Blutglukose-Konzentration die höchsten Werte für die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 auf. Hier scheint eine Insulinresistenz vorzuliegen. Dies erklärt auch den geringen Anstieg in der C-Peptid-Konzentration, wobei letzte Reserven der Insulinsekretion aktiviert werden, um die Blutglukosespiegel zu senken.

Betrachtet man nochmals die Ergebnisse zur 1. Phase und totalen C-Peptid iAUC aus dem ivGTT, so lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 den geringsten Wert für die C-Peptid iAUC aufweisen. AK+/Ins- -Patienten zeigten in beiden Fällen eine höhere iAUC. In der 1. Phase ist die iAUC um 150% höher, die totale iAUC fast 300% höher. Die Werte für die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 lagen in der 1. Phase der C-Peptid iAUC fast drei mal so hoch wie die Werte für AK+/Ins- Patienten. Für die totale C-Peptid iAUC lagen die Werte fast doppelt so hoch. Dieses Ergebnis wurde auch durch die Action LADA Studie bestätigt: Die Werte der AUC für C-Peptid lagen von Patienten mit einem LADA auch hier zwischen denen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.¹¹⁸ Allerdings ist hier kritisch anzumerken, dass in der Action LADA Studie als Testverfahren der Mixed-Meal-Toleranz-Test angewandt wurde. Zwar führt ein intravenöses Testverfahren durch den Glukagonstimulationstest oder auch den ivGTT zu einer sicheren Freisetzung von Insulin bzw. C-Peptid, allerdings stellt der Mixed-Meal-Toleranz-Test das physiologischere Testverfahren im Vergleich zum ivGTT und Glukagonstimulationstest dar. Ein ähnliches Stimulationsergebnis ist aber vermutlich bei allen drei Testverfahren zu erwarten. Ebenfalls konnte in der Action LADA Studie bestätigt werden, dass auch die Messwerte der Insulinsekretion bei Patienten mit einem LADA zwischen denen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 liegen.¹¹⁸

Die Ergebnisse zur iAUC des Insulins, gemessen nach den ersten 10 Minuten und nochmals nach 60 Minuten, ließen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten erkennen, jedoch lagen die Werte der AK+/Ins- Patienten höher, als mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wiesen nochmals höhere Werte auf. Dies lässt sich auch hier durch die Vermutung erklären, dass bei AK+/Ins- Patienten autoimmunologische Prozesse an der Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen beteiligt sind. Diese scheinen jedoch nicht so schnell voran zu schreiten, wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, bei denen die Zerstörung bereits weit fortgeschritten ist und nur noch eine geringe Insulinproduktion nachweisbar ist.

Diskussion

Bei Betrachtung der Blutglukose iAUC nach 10 Minuten und der totalen iAUC nach 60 Minuten wurden bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins-Patienten zwar signifikante Unterschiede nach 10 Minuten festgestellt, jedoch lagen die Werte von AK+/Ins- Patienten nur minimal höher. Die Werte für die totale iAUC unterschieden sich hingegen nicht, AK+/ins- Patienten wiesen eine geringfügig niedrigere iAUC der Blutglukose auf. Für beide Parameter wurden bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 höhere Werte ermittelt. Auch hier lässt sich das Ergebnis durch das Vorliegen einer Rest-Sekretion von Insulin bei AK+/Ins- Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einer geringeren Insulinresistenz bei AK+/Ins- Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erklären.

Die Ergebnisse im Glukagonstimulationstest lassen die gleiche Tendenz erkennen. Die Konzentrationen von Insulin und C-Peptid fielen bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 am geringsten aus. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten nach Stimulation die höchsten Konzentrationen von Insulin und C-Peptid. AK+/Ins-Patienten nahmen auch hier wieder die Mittelstellung ein: Sie lagen mit Insulin- und C-Peptid-Konzentration zwischen den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Bezogen auf die stimulierte C-Peptid-Konzentration konnten vergleichbare Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit bereits 1991 erhoben werden: Patienten mit einem LADA wiesen Werte für C-Peptid auf, die zwischen den Werten von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 lagen.¹³⁸ In einer Untersuchung von Carlsson et al. wurde sowohl eine geringere C-Peptid-Sekretion, als auch eine geringere Insulinsekretion bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gefunden.¹⁴⁴ Patienten mit einem LADA wiesen in einer weiteren Studie ebenfalls eine geringere Betazell-Funktion auf, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹⁴⁵ Beim Vergleich der C-Peptid-Konzentration von Patienten mit einem LADA und einem Diabetes mellitus Typ 1 konnten bei beiden identische minimale Konzentrationen festgestellt werden.¹³⁷

6.6 Insulinresistenz

Die Messergebnisse aus dem HEC zeigten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten ähnlich hohe M-Werte. Die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erreichten im Vergleich um ca. 30 % niedrigere M-Werte. Bei einem M-Wert kleiner 4,7 mg/(kg x min) ist von einer Insulinresistenz auszugehen. Der Median

Diskussion

der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 lag knapp über dem Grenzwert von $M = 4,7 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$ zur Insulinresistenz. Allerdings ist klar erkennbar, dass ein großer Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen M-Wert kleiner $4,7 \text{ mg}/(\text{kg} \times \text{min})$ aufweist und somit der Schwerpunkt der Insulinresistenz bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 liegt (115 von 351 gemessenen Patienten). Die Analysen zeigten weiterhin, dass einige wenige Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und AK+/Ins- Patienten ebenfalls eine Insulinresistenz aufwiesen. Hierbei könnte es sich zusätzlich um eine erworbene Insulinresistenz durch einen unzureichend eingestellten Diabetes handeln.^{163,164}

In der Literatur lassen sich zur Insulinresistenz bei Patienten mit einem sogenannten LADA kontroverse Ergebnisse finden. Zum einen fand man eine höhere Insulinresistenz bei Patienten mit einem LADA im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.¹⁶⁵ Hier wurden Patienten mit einem LADA diagnostiziert, wenn sie älter als 30 Jahre waren, Antikörper gegen GAD aufwiesen und mindestens 6 Monate kein Insulin benötigten.¹⁶⁵ Zwei weitere, etwas ältere Studien fanden heraus, dass die Insulinresistenz bei Patienten mit einem LADA äquivalent zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ist.^{139,144} Sowohl die Arbeitsgruppen um Behme et al., als auch um Zinman et al. stellten fest, dass Patienten mit einem LADA eine ähnliche Insulinresistenz wie Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 aufzeigen, aber weniger resistent sind als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.^{143,166} In der Studie von Behme et al. waren Patienten mit einem LADA älter als 35 Jahre und positiv für Antikörper gegen GAD und/oder IA2A.¹⁶⁶ Rosario et al. fanden hingegen heraus, dass die Insulinresistenz bei Patienten mit einem LADA höher ausfiel, als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.¹⁴¹

Diskussion

6.7 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 10 fasst die Unterschiede aus der vorliegenden Arbeit zwischen AK+/Ins- Patienten und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 nochmals zusammen:

Tabelle 10: Unterschiede AK+/Ins- zu Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Variable	Unterschied zwischen AK+/Ins- und Patienten mit:	
	T1D	T2D
ICA	nein	ja
GADA	nein	ja
IL-6	nein	nein
IL-18	nein	nein
E-Selectin	nein	nein
sICAM	nein	nein
hsCRP	ja	nein
Cholesterin	nein	ja
HDL	ja	ja
LDL	nein	ja
Triglyceride	nein	ja
HbA1c	nein	nein
Blutdruck	ja	nein
BMI	ja	ja
Taillen-Hüft-Umfang	ja	ja
Fettfreie Masse	nein	nein
Fettmasse	ja	ja
Insulinsensitivität	nein	ja
Insulinsekretion	ja	ja

Abkürzungen: AK-Antikörper, BMI-Body-Maß-Index, GADA-Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, HbA1c-Hämoglobin A1c, HDL-High-Density-Lipoprotein, hsCRP-high-sensitive-C-reaktives-Protein, ICA-Insel-Zell-Antikörper, IL-Interleukin, Ins-Insulin, LDL-Low-Density-Lipoprotein, sICAM-lösliches-intrazelluläres-Adhäsionsmolekül-1, T1D-Typ 1 Diabetes, T2D-Typ 2 Diabetes

Die vorliegende Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass AK+/Ins- Patienten sich in einigen Merkmalen von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterscheiden:

Diskussion

So lagen die Werte für BMI, Taillen-Hüft-Umfang, Fettmasse, Blutdruck, hsCRP und Insulinsekretion bei AK+/Ins- Patienten höher, als bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Wohingegen das HDL bei AK+/Ins- Patienten niedriger ausfiel. Ebenso wurden niedrigere Werte für BMI, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Taillen-Hüft-Umfang, Insulinresistenz, Insulinsekretion und Fettmasse bei AK+/Ins- Patienten im Vergleich mit Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen. Die Antikörper ICA und GADA waren im Gegensatz zu AK+/Ins- Patienten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nicht nachweisbar.

Da für AK+/Ins- Patienten keine einheitliche Definition vorliegt, wurden diese Patienten unterschiedlich beschrieben oder definiert: als „latent autoimmune diabetes in adults (LADA)“, wenn sie positiv für GAD-Antikörper waren,¹¹⁴ als „slowly progressive IDDM“ wurden diese Patienten bezeichnet, wenn sie ICA und/oder IAA aufwiesen, 30-50 Jahre alt waren und die Insulinpflicht erst nach Jahren einsetzte.¹⁰⁰ Waren die Patienten für ICA und/oder GADA positiv und früher insulinpflichtig, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, so wurden sie als „Type 1 ½ Diabetes“ bezeichnet.^{167,168} Allen Versuchen der Definition ist hierbei gemeinsam, dass diese Patienten mindestens einen Diabetes spezifischen Antikörper aufweisen und vorerst phänotypisch einem Diabetes mellitus Typ 2 ähneln, jedoch etwas jünger sind. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen dies. Die Zuordnung dieser Patienten von der WHO zum Diabetes mellitus Typ 1 erscheint aufgrund der Ätiopathogenese gerechtfertigt. Sie zeigen aber einen unterschiedlichen Verlauf, da sie keine sofortige Insulintherapie benötigen, andererseits jedoch früher einer Insulintherapie bedürfen, als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Bessere Kenntnis des Phänotyps der Diabetespatienten kann somit das Risiko, einer zu frühen oder zu späten Behandlung mit Insulin reduzieren. Dennoch sind weitere größere prospektive Studien notwendig, um Subphänotypen des Diabetes mellitus besser definieren und therapieren zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen die Schlussfolgerung zu, dass AK+/Ins- Patienten immunologische Merkmale von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und metabolische Merkmale von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 aufweisen. Hinsichtlich ihrer Insulinsekretionsleistung liegen sie zwischen beiden Diabetes Typen und unterscheiden sich in ihrer Insulinsensitivität nicht von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1.

Die klinische Relevanz dieser Arbeit liegt den phänotypischen Hinweisen zur besseren Beurteilbarkeit der Notwendigkeit, wann eine Therapie mit Insulin einzuleiten ist.

7 Literaturverzeichnis

1. *IDF Diabetes Atlas*. 8.th. Brussel, Belgien: International Diabetes Federation; 2017.
2. ADA. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes J*. 2013;36:S67-74.
3. Giani G, Janka HU, Hauner H, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. *Evidenzbasierte Leitlin DDG*. 2004.
4. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med*. 1991;90:56S-61S.
5. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230-236.
6. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:2706-2714.
7. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie*. 2016;11:S150-S158.
8. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie*. 2016;11:S82-S92.
9. Khalil H. Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews diabetes microvascular complications — a clinical update. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017;11:S133-S139.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-350.
11. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie*. 2016;11:S99-S104.
12. Bundesärztekammer(BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung(KBV), Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen Bei Diabetes Im Erwachsenenalter-Langfassung, 1. Auflage., Version 5, 2010, zuletzt verändert: Mai 2013
13. Danne T, Gallwitz B. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016 - Die Bestandsaufnahme*. 6. Auflage. (Gesellschaft DDHi und DD, ed.). Kirchheim & Co GmbH Mainz; 2016.
14. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03*. 2017.
15. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. *Diabetes Mellitus Gesundheitsberichterstattung Des Bundes Heft 24.*; 2005.
16. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003;46:182-189.

Literaturverzeichnis

17. Köster I, Ferber von L, Hauner H. Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie. *PMV Forschungsgr.* 2005.
18. Hauner H. Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland - auf der Grundlage von Krankenkassendaten. *Diabetologe.* 2006;2:S38-S43.
19. Hauner H. Die Kosten des Diabetes und seiner Komplikationen in Deutschland. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2006;131:S240-242.
20. WHO. *Diabetes Mellitus - Report of a WHO Expert Committee.* Geneve; 1965.
21. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol und Stoffwechsel.* 2016;11:S78-S81.
22. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013:2-63.
23. Brückel J, Kerner W, Böhm BO. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol und Stoffwechsel.* 2004;1:1-11.
24. Thrower SL, Bingley PJ. Prevention of type 1 diabetes. *Br Med Bull.* 2011;99:73-88.
25. Ammon HPT, Burchard A, Drexel H, et al. Typ-2-Diabetes. In: Schatz H, Pfeiffer A, eds. *Diabetologie Kompakt - Grundlagen Und Praxis.* 5. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2014:107-202.
26. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
27. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet.* 2015;383:1068-1083.
28. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *J Am Med Assoc.* 2003;289:1785-1791.
29. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med.* 2000;109:538-542.
30. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes. *Ann Intern Med.* 2011;155:292-299.
31. Herrera BM, Keildson S LC. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas.* 2011;69:41-49.
32. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest.* 2010;41:679-692.
33. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-1346.
34. McGarry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2002;51:7-18.
35. Tremblay F, Brule S, Um SH, et al. Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient-and obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14056-14061.
36. Petersen MC, Shulman GI. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38:649-665.
37. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010;375:2267-2277.

Literaturverzeichnis

38. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175-184.
39. Hube F, Hauner H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of Insulin resistance? *Horm Metab Res.* 1999;31:626-631.
40. Pham MN, Hawa MI, Pflieger C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia.* 2011;54:1630-1638.
41. Fischer CP, Perstrup LB, Berntsen A, Eskildsen P, Pedersen BK. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans. *Clin Immunol.* 2005;117:152-160.
42. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metab Clin Exp.* 2005;54:1020-1026.
43. Cha JJ, Hyun YY, Jee YH, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is elevated in type 2 diabetic patients, and sICAM-1 synthesis is associated with leptin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. *Inflammation.* 2013;36:878-887.
44. Bundesärztekammer(BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung(KBV), Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie Des Typ-2-Diabetes–Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, Zuletzt geändert: November 2014.
45. Elbein SC, Gamazon ER, Das SK, Rasouli N, Kern PA, Cox NJ. Genetic risk factors for type 2 Diabetes: a trans-regulatory genetic architecture? *Am J Hum Genet.* 2012;91:466-477.
46. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363:2339-2350.
47. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011;35:12-22.
48. Welters HJ, Kulkarni RN. Wnt signaling: relevance to b-cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:349-355.
49. Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in KIR 6.2 sensitizes pancreatic b-cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes J.* 2002;51:S363-367.
50. Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature.* 2012;8:92-103.
51. Abu Bakar MH, Kai CK, Wan Hassan WN, Sarmidi MR, Yaakob H, Huri HZ. Mitochondrial dysfunction as a central event for mechanism underlying insulin resistance: the role of long chain fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:453-475.
52. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med.* 2009;122:S3-10.
53. Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294:E846-E852.

Literaturverzeichnis

54. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2007;165:849-857.
55. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383:69-82.
56. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med.* 2008;75:314-327.
57. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:501-513.
58. Ferretti C, Cava A La. Adaptive immune regulation in autoimmune diabetes. *Autoimmun Rev.* 2016;15:236-241.
59. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:550-557.
60. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2006;367:847-858.
61. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58:980-987.
62. Ilonen J, Hammans A, Laine AP, et al. Patterns of beta-cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes J.* 2013;62:3636-3640.
63. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama.* 2013;309:2473-2479.
64. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler A. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 Diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 2004;140:882-886.
65. Danne T, Freckmann G, Kautzky-Willer A, et al. Typ-1-Diabetes. In: Schatz H, Pfeiffer A, eds. *Diabetologie Kompakt - Grundlagen Und Praxis.* 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2014:57-106.
66. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:17040-17045.
67. Yu J, Yu L, Bugawan TL, et al. Transient antiislet autoantibodies: infrequent occurrence and lack of association with "genetic" risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2421-2428.
68. Endesfelder D, Hagen M, Winkler C, et al. A novel approach for the analysis of longitudinal profiles reveals delayed progression to type 1 diabetes in a subgroup of multiple-islet-autoantibody-positive children. *Diabetologia.* 2016;59:2172-2180.
69. Imagawa A et al. A novel subtype of type I diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med.* 2000;342:301-307.
70. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med.* 2015;42:42-60.
71. Rassow J. Infektionen, Verletzungen und Vergiftungen - Das adaptive Immunsystem. In: Rassow J, Hauser K, Netzker R, eds. *Duale Reihe Biochemie.* 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2016:693-719.

Literaturverzeichnis

72. Klein J, Sato A. The HLA system - first of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343:702-709.
73. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011;57:176-185.
74. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3896-3902.
75. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012:1-16.
76. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1075-1080.
77. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2004;36:337-338.
78. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39:857-864.
79. Pociot F, Lernmark Å. Type 1 diabetes: Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387:2331-2339.
80. Herrath MG Von, Holz A, Homann D, Oldstone MBA. Role of viruses in type I diabetes. *Immunology.* 1998;10:87-100.
81. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes J.* 2004;53:267-275.
82. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:125-136.
83. Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes.* 2000;49:912-917.
84. Virtanen SM, Niinistö S, Nevalainen J, et al. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type I diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:792-799.
85. Knip M, Virtanen S, Åkerblom H. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:S1506-S1513.
86. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1713-1720.
87. Westerholm-Ormio M, Vaarala O, Pihkala P, Ilonen J, Savilahti E. Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:2287-2295.
88. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *J Am Med Assoc.* 2003;290:1721-1728.
89. Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:965-971.

Literaturverzeichnis

90. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179:1634-1647.
91. Kahles H. Immunmodulierende Wirkung von Vitamin D und Typ-1-Diabetes. *Der Diabetol.* 2016;12:232-239.
92. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93:512-517.
93. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia.* 2011;54:2779-2788.
94. Bach J-F, Chatenoud L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:1-10.
95. Rewers M, Ludvigsson J. Type 1 diabetes: Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387:2340-2348.
96. Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med.* 2008;25:261-267.
97. Schloot NC. Der latent autoimmune Diabetes im Erwachsenenalter (LADA): Eine Sonderform des Diabetes ? *Diabetologe.* 2008;4:563-572.
98. Zimmet P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity and demography. *Diabetes Care.* 1995;18:1050-1064.
99. Palmer JP, Hirsch IB. What' s in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:536-538.
100. Kobayashi T. Subtype of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Japan: Slowly progressive IDDM-the clinical characteristics and pathogenesis of the syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24:S95-S99.
101. Seissler J. Latent (slowly-progressing) autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep.* 2008;8:94-100.
102. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet.* 1997;350:1288-1293.
103. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-worrell BM. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes J.* 2005;54:S62-S67.
104. Groop LC, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) - More than a name. *Diabetologia.* 2006;49:1996-1998.
105. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1654-1659.
106. Vatay A, Rajczy K, Pozsonyi E, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett.* 2002;84:109-115.

Literaturverzeichnis

107. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433-1437.
108. Karlsson FA, Bjork E. Beta-cell rest: a strategy for the prevention of autoimmune diabetes. *Autoimmunity*. 1997;26:117-122.
109. Schloot N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol Today*. 1995;16:289-294.
110. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group: effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1685-1691.
111. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;32:843-852.
112. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
113. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206-2212.
114. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-362.
115. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26:452-457.
116. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4635-4644.
117. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-913.
118. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:1-6.
119. Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, et al. Inverse relationship between organ-specific autoantibodies and systemic immune mediators in type 1 diabetes and type 2 diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care*. 2016;39:1932-1939.
120. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:7-14.
121. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, Friedenberg McGee P, et al. mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of b-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1966-1971.
122. Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, et al. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:1-14.
123. Weber KS, Nowotny B, Strassburger K, et al. The role of markers of low-grade inflammation for the early time course of glycemic control, glucose disappearance rate, and b-cell function in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1758-1767.

Literaturverzeichnis

124. Weber K, Buyken A, Nowotny B, et al. The impact of dietary factors on glycemic control, insulin sensitivity and secretion in the first years after diagnosis of diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:230-238.
125. Müller MJ. Ernährungsmedizinische Untersuchungen. In: *Ernährungsmedizinische Praxis - Diagnostik, Prävention, Behandlung*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007:106.
126. Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs L, ed. *Automation in Analytical Chemistry*. New York: Mediad; 1966:486-491.
127. Kahl S, Nowotny B, Piepel S, et al. Estimates of insulin sensitivity from the intravenous-glucose-modified-clamp test depend on suppression of lipolysis in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57:2094-2102.
128. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method insulin secretion and resistance for quantifying. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-E223.
129. Mondick J, Riggs M, Kaspers S, Soleymanlou N, Marquard J, Nock V. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to characterize the effect of Empagliflozin on renal glucose threshold in patients with type 1 diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2017:1-10.
130. Brehm A, Roden M. Glucose Clamp Techniques. In: Roden M, ed. *Clinical Diabetes Research: Methods and Techniques*. 1. Auflage. Hobokon, New Jersey: John Wiley & Sons; 2007:43-68.
131. Bergman R, Finegood D, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6:45-86.
132. Lohmann T, Kellner K, Verlohren H, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44:1005-1010.
133. Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, et al. *Interdisziplinäre Leitlinie Der Qualität S3 Zur „Prävention Und Therapie Der Adipositas“*. 2nd ed. Deutsche Adipositas Gesellschaft; 2014.
134. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
135. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S. *S3-Leitlinie Therapie Des Typ-1-Diabetes*. 1st ed. (Matthaei S, Kellerer M, eds.). Deutsche Diabetes Gesellschaft; 2011.
136. Gressner AM, Arndt T. Medizinische Laboratoriumsdiagnostik von A bis Z. In: Gressner AM, Arndt T, eds. *Lexikon Der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2013:194-195.
137. Djekic K, Mouzeyan A, Ipp E. Latent autoimmune diabetes of adults is phenotypically similar to type 1 diabetes in a minority population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:409-413.
138. Groop LC, Eriksson J, Ekstrand A, Franssila-Kallunki A, Saloranta C, Miettinen A. Metabolic characteristics of autoimmune diabetes mellitus in adults. *Diabetologia*. 1991;34:46-51.

Literaturverzeichnis

139. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:237-244.
140. Tripathy D, Carlsson ÅL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia.* 2000;43:1476-1483.
141. Rosario PWS, Reis JS, Amim R, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2005;28:1803-1804.
142. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: Action LADA 3. *Diabetes Care.* 2009;32:160-164.
143. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes.* 2004;53:3193-3200.
144. Carlsson ÅL, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:76-80.
145. Chaillous L, Bouhanick B, Kerlan V, Mathieu E, Lecomte P, Ducluzeau P. Clinical and metabolic characteristics of patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): absence of rapid beta-cell loss in patients with tight metabolic control. *Diabetes Metab.* 2010;36:64-70.
146. Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-Selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997;96:4219-4225.
147. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation.* 2000;102:2180-2184.
148. Pham MN, Hawa MI, Roden M, et al. Increased serum concentrations of adhesion molecules but not of chemokines in patients with type 2 diabetes compared with patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adult age: Action LADA 5. *Diabet Med.* 2012;29:470-478.
149. Mirończuk K, Okruszko A, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kretowski A, Kinalska I, Górka M. Interleukin 18 and sICAM-1 serum levels in families with type 1 diabetes mellitus. *Rocz Akad Med w Białymstoku.* 2005;50:151-154.
150. Roep BO, Heidenthal E, de Vries RR, Kolb H, Martin S. Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1994;343:1590-1593.
151. Lampeter ER, Kishimoto TK, Rothlein R, et al. Elevated levels of circulating adhesion molecules in IDDM patients and in subjects at risk for IDDM. *Diabetes.* 1992;41:1668-1671.
152. Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Plasma Interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:272.
153. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:1356-1364.
154. Harms RZ, Yarde DN, Guinn Z, et al. Increased expression of IL-18 in the serum and islets of type 1 diabetics. *Mol Immunol.* 2015;64:306-312.

Literaturverzeichnis

155. Svensson E, Mor A, Rungby J, et al. Lifestyle and clinical factors associated with elevated C-reactive protein among newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study from the nationwide DD2 cohort. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:707-715.
156. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2001;286:327-334.
157. Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China. *Diabetes Care.* 2011;34:1639-1641.
158. Zaharieva ET, Velikova TV, Tsakova AD, Kamenov ZA. Prevalence of positive diabetes-associated autoantibodies among type 2 diabetes and related metabolic and inflammatory differences in a sample of the Bulgarian population. *J Diabetes Res.* 2017:1-6.
159. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85-97.
160. Schölin A, Siegbahn A, Lind L, et al. CRP and IL-6 concentrations are associated with poor glycemic control despite preserved β -cell function during the first year after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:205-210.
161. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study): A nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes.* 2013;62:543-550.
162. Pes GM, Delitala AP, Delitala G, Errigo A, Costantino S, Fanciulli G. Phenotypic heterogeneity of latent autoimmune diabetes in adults identified by body composition analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:1-5.
163. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 1992;13:415-431.
164. Makimattila S, Virkamäki A, Malmström R, Utriainen T, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type 1 diabetes melitus: a major role for reduced glucose extraction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:707-712.
165. Salem SD, Saif-Ali R, Muniandy S, Al-Hamodi Z, Ismail IS. Comparison of adults with insulin resistance (IR) in latent autoimmune diabetes versus IR in glutamic acid decarboxylase antibody-negative diabetes. *Ann Acad Med Singapore.* 2014;43:107-112.
166. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1005:374-377.
167. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity.* 1999;29:65-83.
168. Insulin-dependent? *Lancet.* 1985:809-810.

Danksagung

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, ohne deren unermüdliche Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Michael Roden für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie seine Betreuung und Unterstützung danken.

Herrn Dr. Klaus Strassburger möchte ich für seine Hilfestellung bei der statistischen Auswertung danken.

Den Mitarbeitern/-innen des Labors für Hormonanalytik danke ich für die Durchführung der Probenanalysen.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Mitarbeiter/-innen des klinischen Studienzentrums des Instituts für klinische Diabetologie für ihre Hilfsbereitschaft und wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Untersuchungen und der Publikation.

Weiterhin geht ein besonderer Dank an die Personen, die sich als Probanden im Rahmen der Deutschen Diabetes Studie zur Verfügung gestellt und somit die Arbeit ermöglicht haben.

Von Herzen möchte ich meinen Eltern, Karina und Peter Scholz danken, die mich auf meinem Lebensweg zu jeder Zeit bestärkt und auf jede erdenkliche Weise unterstützt und gefördert haben.

Ebenso danken möchte ich meiner Schwester, Annina Scholz, meinen beiden Omas, meinen Paten, Ulla und Volker Herwig und meinen Freunden/-innen, insbesondere Alexandra Kismann, Mareike Marguth, Kristin Miethig, Dennis Häreth und Thorsten Schmengler für die stete seelische und moralische Unterstützung.