

Kuhmilch ist nicht der Auslöser

Neue Studien zu Typ-1-Diabetes

Bei Typ-1-Diabetes entscheidet die Glykämiekontrolle über direkte Komplikationen, allgemeine sowie kardiovaskuläre Sterblichkeit und den Schwangerschaftsverlauf, wie die Referenten an einer Diabetesfortbildung in Bern darlegen konnten.

Halid Bas

Der Beginn einer Diabetes-Typ-1-Erkrankung liegt oft in den ersten Lebensjahren. Aus epidemiologischen Daten ist bekannt, dass Stillen bis zu drei Monaten vor Diabetes schützt.

Eine Hypothese geht davon aus, dass die Exposition mit fremden Eiweissen, beispielsweise Rinderalbumin oder Rinderinsulin aus Kuhmilch, bei Individuen mit entsprechender genetischer Disposition (HLA-Genotyp) als Trigger für die Auslösung einer gegen Betazellen gerichteten Autoimmunität wirkt, so Prof. Dr. med. Giatgen Spinaz, Klinikdirektor, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich.

Kuhmilch ist nicht der postulierte Trigger der Betazellautoimmunität

Eine seinerzeit viel beachtete Pilotstudie mit 230 Kindern aus Finnland hatte ergeben, dass das Abstillen und der Übergang zu einer auf weitgehend hydrolysiertem Kasein basierenden Babynahrung bei Verwandten ersten Grades von Typ-1-Diabetikern die Häufigkeit von gegen Betazellen gerichteten Autoimmunvorgängen reduzierte. Dieser präventive Ansatz wurde nun in der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden TRIGR-Studie an 2159 Säuglingen mit HLA-vermittelter genetischer Prädisposition überprüft (1). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3 Jahren liess sich im Gegensatz zur Pilotstudie mit der experimentellen Babynahrung im Vergleich zu einer normalen auf Kuhmilch basierenden Babynahrung während der ersten sechs bis acht Lebensmonate keine Reduktion der

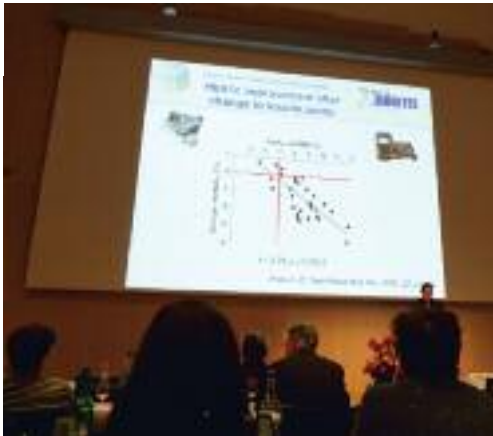
diabetesspezifischen und der gegen Kuhmilch gerichteten Antikörper erzielen. «Diese ernüchternden Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass eine frühe Kuhmilchexposition kein Auslöser für Typ-1-Diabetes ist», sagte Spinaz, «wir sollten also diesen Mythos begraben und die Aufforderung, Kuhmilch bei Säuglingen zu vermeiden, aufgeben.»

Auch gut eingestellte Diabetiker haben eine höhere Mortalität

Typ-1-Diabetiker tragen ein erheblich höheres Risiko für frühzeitigen Tod als die Allgemeinbevölkerung. Bei jüngeren Zuckerkranken sind dafür akute Komplikationen verantwortlich, bei älteren überwiegend kardiovaskuläre Ursachen, so Prof. Dr. med. Michael Brändle, Klinikleiter Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechsel, Kantonsspital St. Gallen. Eine Studie hat das Sterberisiko in Relation zu mehreren bekannten Glykämiewerten bei Patienten aus dem nationalen Diabetesregister in Schweden untersucht (2). Rund 34 000 Patienten wurden mit 170 000 Kontrollen verglichen. Die statistischen Analysen ergaben, dass eine HbA_{1c}-Erhöhung um 1 Prozent mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,3 für Tod aufgrund jeglicher Ursache und mit einer HR von 1,26 für Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen assoziiert war (95%-Konfidenzintervall 1,27–1,34 bzw. 1,19–1,32). Typ-1-Diabetiker mit einem HbA_{1c}-Wert \leq 6,9 Prozent hatten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität. Bei Patienten mit sehr schlechter Glykämiekontrolle war das Sterberisiko hingegen 8- bis 10-mal höher. Die Überschusssterblichkeit bei Typ-1-Diabetikern geht fast ausschliesslich auf kardiovaskuläre Ursachen zurück, die höhere Mortalität bei gut

MERKSÄTZE

- ❖ Eine frühe Kuhmilchexposition ist kein Auslöser für Typ-1-Diabetes, daher sollte die Aufforderung, Kuhmilch bei Säuglingen zu vermeiden, aufgegeben werden.
- ❖ Typ-1-Diabetiker mit guter Glykämiekontrolle (HbA_{1c} \leq 6,9%) hatten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität, solche mit sehr schlechter Glykämiekontrolle hingegen ein 8- bis 10-mal höheres Sterberisiko.
- ❖ Ein bihormonelles bionisches Pankreas verbesserte bei Erwachsenen die mittleren Glykämiespiegel und führte zu einer signifikant geringeren Anzahl von Hypoglykämien.
- ❖ Während der Schwangerschaft mit Insulinpumpe behandelte Diabetikerinnen benötigen weniger Insulin und haben tiefere HbA_{1c}-Werte, die Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung sind aber noch nicht eindeutig geklärt.



eingestellten Zuckerkranken bleibt ungeklärt. «Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie müssen mit Einschränkungen gesehen werden, da nicht für alle Patienten mehrere Blutzuckerwerte dokumentiert waren, Störfaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnten und die Beobachtungsdauer mit zwölf Jahren eher kurz war», so Brändle.

Künstliches Pankreas verspricht bessere Glykämiekontrolle

Auf dem Weg zu einer besseren, automatisierten Glykämiekontrolle ist ein «bionisches» Pankreas entwickelt worden, das aus kontinuierlicher Blutzuckermessung kombiniert mit einem modifizierten iPhone als Kontrolleinheit und je einer Pumpe mit subkutaner Verabreichung von Insulin und Glukagon besteht. Dieses tragbare künstliche Pankreas sei erstmals bei 20 Erwachsenen und 32 Adoleszenten unter ambulanten Bedingungen im Crossover mit einer Insulinpumpe als Kontrolle während jeweils fünf Tagen erprobt worden, berichtete Spinaz (3).

Das bihormonelle bionische Pankreas verbesserte bei Erwachsenen die mittleren Glykämiespiegel und führte zu einer signifikant geringeren Anzahl von Hypoglykämien. Bei den Adoleszenten waren die mittleren Plasmaglukosewerte mit dem bionischen Pankreas im Vergleich zur Insulinpumpe ebenfalls tiefer, aber die prozentuale Zeit mit tiefen Plasmaglukosespiegeln war im Vergleich zur Kontrollperiode ähnlich. Die mittlere Häufigkeit von Interventionen wegen Hypoglykämien war bei den Adoleszenten mit dem bionischen Pankreas nur halb so hoch wie bei denjenigen mit der Insulinpumpe.

Schwangere Typ-1-Diabetikerin: Insulinpumpe oder multiple Insulininjektionen?

Eine gute Glykämiekontrolle während der Schwangerschaft ist wichtig für Mutter und Kind. Ob das besser mit einer Insulinpumpe oder mit mehrfach täglich zu verabreichenden Insulininjektionen zu erreichen ist, bleibt unklar. So fand eine Metaanalyse von sechs kleinen Studien keine Unterschiede zwischen diesen Behandlungsansätzen, und ein Cochrane-Review kam 2007 zum Schluss, dass zu dieser Fragestellung nicht genügend Studien vorlägen. In einer von Prof. Roger Lehmann, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich, vorgestellten retrospektiven Studie mit 387 konsekutiven Schwangerschaften aus Kanada hatten Schwangere mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion zwar um 0,3 bis 0,7 Prozent tiefere HbA_{1c}-Spiegel, aber nicht weniger Hypoglykämien, diabetische Ketoazidosen oder geringere Gewichtszunahmen als Schwangere mit mehrfachen täglich verabreichten Insulininjektionen (4). Trotz besserer Diabeteseinstellung traten bei den Kindern der mit Insulinpumpen behandelten diabetischen Gebärenden häufiger Komplikationen auf (LGA, Makrosomie, Tendenz zu mehr neonatalen Hypoglykämien). Dieselbe Frage suchte eine retrospektive Studie mit 53 schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen zu beantworten, die entweder mit Insulinpumpe oder mit zweimal täglich zu verabreichenden Injektionen des lang wirkenden Insulins Detemir (Levemir®) behandelt wurden (5). Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weder bei den Müttern noch bei den Kindern. Im letzten Trimenon hatten die Patientinnen unter Insulin Detemir einen höheren Insulinbedarf. «Der Nachweis einer Überlegenheit der kontinuierlichen Insulinzufuhr könnte nur in grösseren Studien erbracht werden», sagte Lehmann.

Wenn Typ-1-Diabetikerinnen schwanger werden, ändern sich ihre Insulinbedürfnisse grundlegend. Sie benötigen rund 60 Prozent mehr Insulin als vor der Schwangerschaft, und im Schwangerschaftsverlauf ist der Bedarf um die 16. Schwangerschaftswoche (SSW) am tiefsten, um dann bis zum Maximum in

der 36. SSW um 80 Prozent anzusteigen. Dem müssen die Einstellungen für die Basalrate und die Boluskalkulationen bei Insulinpumpen Rechnung tragen. Eine Studie hat das untersucht bei 27 mit Insulinpumpen behandelten Schwangeren und bei 96 diabetischen Schwangeren, die mit mehrfach täglich zu verabreichenden Insulininjektionen behandelt wurden (6). Die notwendige Basalrate war von der 8. bis zur 16. SSW tiefer und musste dann von der 16. bis zur 36. SSW um die Hälfte gesteigert werden. Bei den Bolusinjektionen mit rasch wirkendem Insulin waren zum Erreichen des Glukosezielwerts von 4,8 mmol/l viermal höhere Dosen notwendig, entsprechend einer vierfachen Abnahme des Kohlenhydrat-Insulin-Verhältnisses von der Früh- zur Spätschwangerschaft. Die mit Insulinpumpen behandelten Patientinnen hatten insbesondere in der Früh- und der Spätschwangerschaft einen geringeren Insulinbedarf, bei Geburtsgewicht, LGA und neonatalen Hypoglykämien resultierten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. ❖

Halid Bas

«The year in Diabetes 2014»,
Zentrum Paul Klee, Bern, 11.12.2014.

Referenzen:

1. Knip M et al.: Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(22): 2279–2287.
2. Lind M et al.: Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–1982.
3. Russell SJ et al.: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 313–325.
4. Kallas-Koeman MM et al.: Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA_{1c} without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57(4): 681–689.
5. Mello G et al.: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily injections (MDI) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (T1D) pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(3): 276–280.
6. Mathiesen JM et al.: Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(7): 724–728.