

## **F a c h a r b e i t**

### **Diabetes Behandlungsmöglichkeiten früher und heute im Vergleich**

Verfasserin: Lisa Mohr

Tag der Ablieferung: 28.01.2005

Kursleiter: StR Jürgen Fischer

## **I. Diabetes – Behandlungsmöglichkeiten früher und heute im Vergleich**

<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	4
<b>2. Geschichte des Diabetes mellitus</b>	..4
2.1. Periode der klinischen Beschreibung	4
2.2. Diagnostische Periode	5
2.3. Wissenschaftlich-therapeutische Periode	6
<b>3. Was ist Diabetes?</b>	8
3.1. Insulin – Funktion und Aufbau	8
3.2. Unterscheidung von Typ-I- und Typ-II-Diabetes	9
3.2.1. Ursachen des Typ-I-Diabetes	10
3.2.2. Ursachen des Typ-II-Diabetes	10
3.2.3. Typ-I-Diabetes: Ausbruch der Krankheit und Symptome	11
3.2.4. Typ-II-Diabetes: Ausbruch der Krankheit und Symptome	12
3.3. Weitere Formen des Diabetes mellitus	12
3.3.1. Gestationsdiabetes	12
3.3.2. Andere Ursachen	13
3.4. Probleme bei der Diabetestherapie	13
3.4.1. Hypoglykämie	13
3.4.2. Hyperglykämie, Entgleisung und Ketoazidose	13
3.4.3. Folgeerkrankungen	14
<b>4. Therapieformen des Diabetes mellitus Typ I</b>	15
4.1. Grundlagen der Insulintherapie	15
4.1.1. Messung des Blutzuckerwertes	15
4.1.2. Der HbA1c-Wert	16
4.2. Insulinarten	16
4.2.1. Normalinsulin	17
4.2.2. Verzögerungsinsulin	17
4.2.3. Kombinationsinsulin	18
4.2.4. Insulinanaloga	18
4.2.4.1. Schnell wirkende Insulinanaloga	18
4.2.4.2. Langsam wirkende Insulinanaloga	19

4.3. Therapieformen	20
4.3.1. Konventionelle Therapie	21
4.3.2. Intensivierte Therapie	21
4.3.3. Therapie mit der Insulinpumpe	22
<b>5. Perspektiven für zukünftige Behandlungsmöglichkeiten</b>	<b>23</b>
5.1. Inhalatives Insulin	23
5.2. Glukosesensoren	24
5.3. Pankreastransplantation	25
5.4. Inselzelltransplantation	25
5.4.1. Xenotransplantation	26
5.4.2. Embryonale Stammzellen	26
5.4.3. Adulte Stammzellen	26
<b>6. Der Blutzuckerspiegel und bestimmte Belastungssituationen</b>	<b>27</b>
6.1. Essen	27
6.1.1. Der glykämische Index	27
6.1.2. Pizzatest	28
6.2. Sport	29
6.2.1. Hypoglykämie durch Sport	29
6.2.2. Hyperglykämie und Sport	30
6.3. Alkohol	31
6.3.1. Verschiedene alkoholische Getränke	31
6.3.2. Versuch zur Wirkung von Alkohol	32
<b>7. Fazit</b>	<b>33</b>
<b><u>II. Literaturverzeichnis</u></b>	<b>35</b>
<b><u>III. Textstellenverzeichnis</u></b>	<b>37</b>
<b><u>IV. Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b>39</b>
<b><u>V. Erklärung</u></b>	<b>40</b>

# **I. Diabetes – Behandlungsmöglichkeiten früher und heute im Vergleich**

## **1. Einleitung und Problemstellung**

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 302.200 Menschen an Diabetes. Davon sind 2.200 Typ-I-Diabetiker. Im Mai 2000 schätzte man die Zahl der Diabetiker in Deutschland auf ca. acht Millionen, dazu kommen noch ca. zwei Millionen unentdeckte Diabetiker. Und die Zahl der Neuerkrankungen steigt von Jahr zu Jahr. [1]

Vielen Menschen ist der Begriff Diabetes bekannt, doch die wenigsten wissen, was sich dahinter verbirgt.

In dieser Arbeit werde ich zunächst auf die Geschichte des Diabetes eingehen. Weiterhin möchte ich die Ursachen des Typ-I-Diabetes und physische Probleme die bei Diabetikern auftreten, darstellen und wesentliche Unterschiede zum Typ-II-Diabetes aufzeigen. Die Beschreibung verschiedener aktueller Therapieformen und zukünftiger Behandlungsmöglichkeiten, die Diabetikern ein vollkommen normales Leben ermöglichen könnten, stellt den Hauptteil der Arbeit dar. Abschließend werde ich auf die Veränderungen des Blutzuckerspiegels in unterschiedlichen Belastungssituationen eingehen.

## **2. Geschichte des Diabetes mellitus**

Der Begriff „Diabetes“ wurde erstmals in der alexandrinischen Periode der griechischen Medizin (zwischen 350 und 50 v. Chr.) verwendet. Bei der als eine Art von Wassersucht gedeuteten Krankheit passierte das zu sich genommene Wasser den Körper wie durch eine Röhre. Daher wurde die Bezeichnung διαβαίνειν, diabainein, für durchschreiten eingeführt. Erst im Jahr 1792 wurde der Zusatz „mellitus“ von Johann Peter Fank (1745- 1821) und John Rollo (1755-1809) zur Unterscheidung vom Diabetes insipidus, einer Störung der Wasserabsorption in der Niere, angehängt.

Die Geschichte des Diabetes mellitus lässt sich nach M. Salomon in drei Perioden einteilen: die Periode der klinischen Beschreibung, die bis zur zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts andauerte, die darauffolgende diagnostische Periode und die wissenschaftliche Periode ab Anfang des 19. Jahrhunderts.

### **2.1. Die Periode der klinischen Beschreibung**

Die erste Beschreibung von Polyurie (erhöhtes Harnvolumen), was auf eine Erkrankung an Diabetes schließen lässt, findet sich in einer Papyrusrolle, dem sogenannten Papyrus

Ebers, das im 19. Jahrhundert in einem Grab bei Theben gefunden wurde und auf 1550 v. Chr. datiert wird. Auch bei anderen Hochkulturen in Indien und Mittelamerika wurden ähnliche Beschreibungen gefunden. Doch erst Aretaeus von Kappadozien (81 – 138 n. Chr.) beschreibt systematisch eine Krankheit mit den Symptomen Polyurie, Polydipsie (gesteigertes Durstempfinden), Kachexie (Auszehrung, schwere Form der Abmagerung) und Pseudoperitonitis (Bauchfellentzündung, aufgrund einer schweren Ketoazidose). Er unterschied zwei Stadien der Krankheit: ein chronisch verlaufendes Stadium mit Polyurie, in den meisten Fällen gefolgt von einem akuten Stadium, bei dem die Patienten durch Dehydratation und Kachexie schnell starben. [2]

Auf Grund der Vier-Säfte-Lehre, nach der die Körpersäfte Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle sich im menschlichen Körper im Gleichgewicht befinden müssen und der Mensch bei einer Verschiebung dieses Gleichgewichts erkrankt [3], interpretierte er die Kachexie als Verflüssigung der festen Teile des Körpers in den Urin als Ursache der Erkrankung. Zur gleichen Zeit jedoch stellte Claudius Galenus (131 n. Chr. bis Ende des 2. Jahrhunderts) fälschlicherweise die Theorie auf, Diabetes sei eine Nierenerkrankung, bei der die getrunkene Flüssigkeit unverändert ausgeschieden würde. Diese Theorie wurde von den Autoren des arabischen und lateinischen Mittelalters in Ehrfurcht vor dem Mediziner Galenus übernommen und in den folgenden 1 500 Jahren nicht verändert. Aretaeus Werke gerieten im Laufe der Zeit dagegen in Vergessenheit.

## 2.2. Die diagnostische Periode:

Erst im 16. Jahrhundert fand ein Umschwung statt. Es wichen immer mehr Mediziner von Galenus Meinung ab. Theophrastus Bombastus von Hohenheim (genannt Paracelsus, 1493-1541) führte eine chemisch orientierte Betrachtungsweise ein. Er beobachtete weiße Kristalle im Urin der Patienten, die er allerdings als Salze bezeichnete. Er sah die Ursache der Krankheit in einer Erkrankung des gesamten Körpers und verordnete zur Behandlung Hungertherapien, womit er leichte Fälle vermutlich erfolgreich behandeln konnte. Franz de le Boe (1616-1672), Begründer der iatrochemischen Schule, die die Vorgänge bei der Verdauung und der Atmung als rein chemische Prozesse zu erklären versuchte, hielt eine krankhafte Zusammensetzung des Blutes für die Ursache der Krankheit. Der Engländer Thomas Willis (1621-1675) vertrat ebenfalls diese Meinung und entdeckte, dass der Urin der Patienten sehr süß schmeckte. Er beobachtete eine Zunahme der Diabeteshäufigkeit seit Zeiten von Galenus und dass in Familien mit höherem Lebensstandart ein höheres Diabetesrisiko herrschte. Indem Willis erkannte, dass

die Patienten entweder schnell starben oder mit einer Diät therapierbar waren, kam es zum ersten Mal zu einer Differenzierung zwischen Diabetes mellitus Typ I und Typ II. Durch voranschreitende anatomische Untersuchungen wurde der Ductus pancreaticus major, der große Pankreasgang, entdeckt. Doch der Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes wurde nicht erkannt. Johann Conrad Brunner (1653-1727) beschrieb bei Hunden, denen er das Pankreas entfernt hatte, postoperativ zwar die gleichen Symptome wie bei Diabetikern. Die Hunde erholten sich nach einiger Zeit wieder, da er das Pankreas unvollständig entnommen hatte. Deshalb blieb die Ursache der Krankheit weiter ungeklärt. Matthew Dopson gelang es 1774 als erstem Zucker im Blut durch Destillation chemisch nachzuweisen .

### 2.3. Die wissenschaftlich-therapeutische Periode:

1792 führten John Rollo und Peter Frank den Zusatz „mellitus“ ein. Apollinaire Bouchardat und Eugène Peligot wiesen 1838 Traubenzucker im Harn von Patienten nach. Obwohl Paul Langerhans die Bedeutung der nach ihm benannten Langerhans-Inseln nicht kannte, beschrieb er sie 1869 in seiner Dissertationsschrift „Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse“.

Die Erforschung des Diabetes machte 1889 einen großen Fortschritt, als Josef von Mering und Oskar Minkowski den Nachweis für den Zusammenhang zwischen dem Entfernen des Pankreas und dem Auftreten von Diabetes mellitus beim Hund erbrachten. Somit war ein Defekt der Bauchspeicheldrüse als Krankheitsursache eindeutig nachgewiesen. Oskar Minkowski untersuchte vor allem den Glukosegehalt im Urin dieser Hunde.

Der Begriff Insulin wurde von Jean de Meyer eingeführt, der die Existenz eines Pankreashormons vermutete. Viele Wissenschaftler versuchten daraufhin aus Pankreasextrakt ein wirksames Mittel gegen Diabetes zu gewinnen, woran jedoch viele scheiterten, da es bei der Anwendung des Pankreassekrets oft zu heftigen Nebenwirkungen wie Unverträglichkeitsreaktionen oder Unterzuckerungen kam. Diese Vorarbeiten konnte sich der Rumäne N. C. Paulescu 1921 zu Nutzen machen, der eine Methode zur Gewinnung eines Pankreasextraktes entwickelte, das bei Tieren eine blutzuckersenkende Wirkung zeigte. Paulescu wollte dieses Mittel allerdings aus ethischen Gründen nicht am Menschen testen. Im Winter desselben Jahres gelang es einer Arbeitsgruppe bestehend aus J. J. R. Macleod, J. Collip, Frederik Grant Banting und Charles Herbert Best mit einem ähnlichen Verfahren ein Pankreasextrakt zu gewinnen, das bei Hunden er-

erfolgsversprechende Anwendung fand. Der erste Anwendungsversuch beim Menschen scheiterte jedoch an Unverträglichkeitsreaktionen. Doch in den nächsten paar Monaten verfeinerte der Biochemiker Collip die Methode der Extraktion, so dass sich der Gesundheitszustand des 14-jährigen Leonard Thompson durch die tägliche Anwendung des Mittels erheblich besserte. Das Mittel wurde unter dem Namen „Isletin“ patentiert, jedoch später wieder in den von Jean de Meyer geprägten Begriff „Insulin“ umbenannt. Banting und Macleod erhielten 1923 für ihre Entdeckung den Nobelpreis für Medizin.



*Abb.1: Best und Banting mit Hündin Marijorie*

Durch Zusatz von Protamin gelang es Hans Christian Hagedorn 1936 das erste Langzeitinsulin, das NPH-Insulin, herzustellen. Frederik Sanger erhielt 1958 den Nobelpreis für Medizin für die Entschlüsselung des Proteins Insulin, woraufhin in den 60er Jahren H. Zahn und P.G. Katsoyannis unabhängig voneinander Verfahren zur Synthese von Rinder- und Schafsinulin entwickelten. 1965 fand der Pathologe W. Gepts Hinweise auf eine Beteiligung des Immunsystems als Ursache für Diabetes mellitus Typ I.

1976 konnte zum ersten Mal Humaninsulin durch chemische Semisynthese aus Schweineinsulin hergestellt werden. 1982 wurde es in die Diabetestherapie aufgenommen. Ein Jahr später entdeckte J. C. Palmer die Insulinautoantikörper (IAA), wodurch in den folgenden Jahren eine Antikörpertestung standardisiert werden konnte, die eine sichere Frühdiagnostik des Typ-I-Diabetes ermöglichte. [4]

Durch eine gentechnische Abänderung der Aminosäuresequenz des Humaninsulins konnte ein ultraschnell wirksames Insulinanalogon entwickelt werden, das 1996 unter dem Namen Lispro auf den Markt kam. 2000 folgte das Insulin Glargin, ein 24 Stunden wirksames Insulinanalogon. [5]

### 3. Was ist Diabetes?

Die Bezeichnung Diabetes mellitus ist ein Überbegriff für verschiedene Formen eines gestörten Glukosestoffwechsels mit unterschiedlichen Ursachen und Symptomen. Die bekanntesten und häufigsten Krankheitsformen sind der Typ-I-Diabetes, auch juveniler Diabetes genannt, und der Typ-II-Diabetes. Bei allen Formen des Diabetes tritt ein Insulinmangel auf. [6]

Doch wozu braucht der Körper Insulin?

#### 3.1. Insulin – Funktion und Aufbau

Das Hormon Insulin wird benötigt um das Glukosegleichgewicht aufrecht zu erhalten. Insulin wirkt hauptsächlich in der Leber. Dort hemmt es die Glucosefreisetzung und die Ketonkörperproduktion. Es bewirkt den Transport der Glukose in die Zellen und senkt somit den Blutzucker.

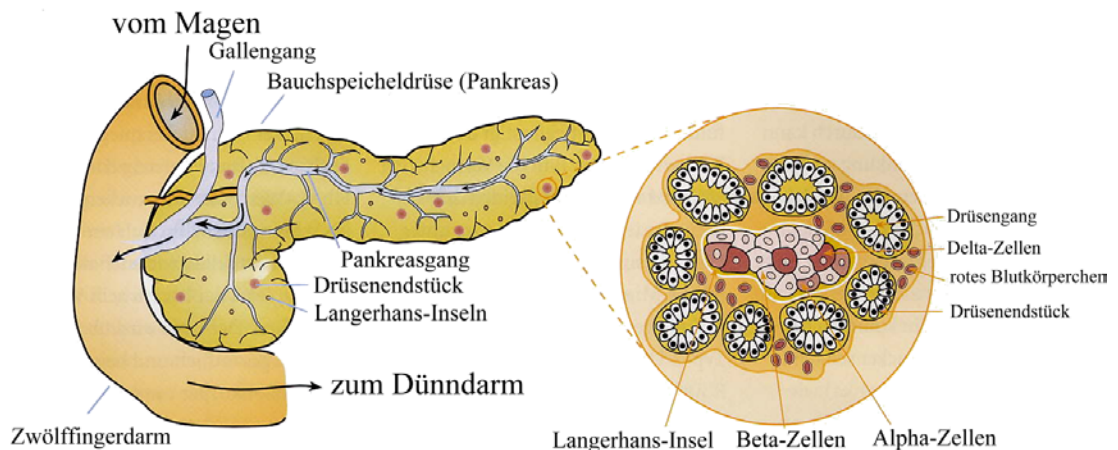


Abb.2: Querschnitt der Bauchspeicheldrüse

Glukagon ist der Hauptantagonist des Insulins. Es wird in den Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und erhöht den Blutzucker.

Die beiden Antagonisten Insulin und Glukagon halten den Glukosespiegel im Blut in einem Bereich zwischen 60 und 130 mg/dl Blut konstant.

Durch Kohlenhydrataufnahme steigt der Blutzucker an. Dies stimuliert die Beta-Zellen des Pankreas, die vermehrt Insulin ausschütten. Bei körperlicher Aktivität oder im nüchternen Zustand wird weniger Insulin benötigt. Der Blutzucker sinkt und die Alpha-Zellen schütten Glukagon aus, um Glykogen zu Glukose zu zerlegen und den Blutzucker auf den Normalwert steigen zu lassen.

Das Hormon Insulin besteht insgesamt aus 51 Aminosäuren, die in zwei Ketten angeordnet sind. Die A-Kette, bestehend aus 21 Aminosäuren, ist mit der B-Kette, die aus 30

Aminosäuren besteht, durch zwei Disulfidbrücken verbunden. Die A-Kette weist eine weitere Disulfidbrücke auf. [7]

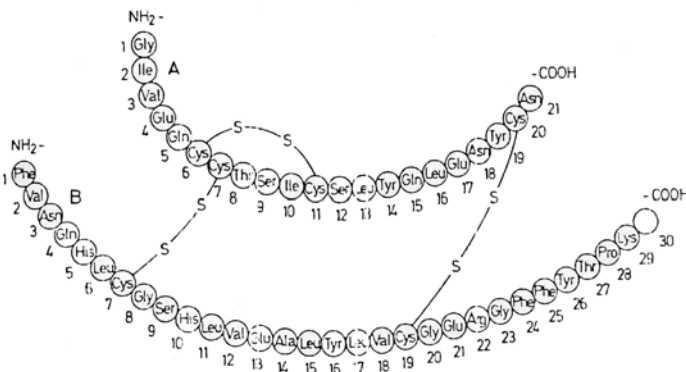


Abb.3: Primärstruktur des Insulins

In verschiedenen Geweben des Körpers wie Leber-, Muskel- oder Fettgewebe befinden sich Insulinrezeptoren. Der Insulinrezeptor ist ein tetrameres Protein. Es besteht aus jeweils einer Alpha- und einer Beta-Untereinheit. Die Alpha-Untereinheiten, die durch Disulfidbrücken verbunden sind, sitzen an der Außenseite der

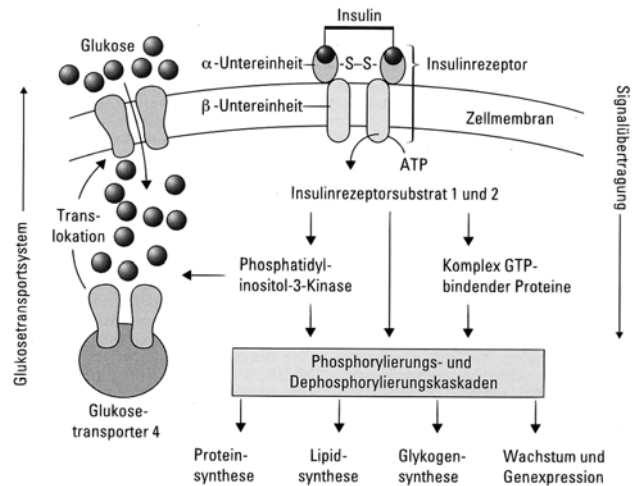


Abb.4: Insulinwirkung in der Zelle

Plasmamembran der Zelle. Das Insulin bindet an die Alpha-Untereinheiten, woraufhin der Traubenzucker in die Zelle eindringt und durch komplexe Prozesse an Zellatmung, Protein-, Lipid- und Glykogensynthese sowie an Wachstum und Genexpression beteiligt ist. [8]

### 3.2. Unterscheidung von Typ-I- und Typ-II-Diabetes

Der Insulinmangel ist bei Typ-I-Diabetes absolut, wobei die Insulinproduktion oder -sekretion gestört ist. Bei Typ-II-Diabetikern ist die Insulinwirkung an den Zielzellen des Körpers gestört und es handelt sich um einen relativen Insulinmangel.

### 3.2.1. Ursachen des Typ-I-Diabetes

Der Typ-I-Diabetes entsteht aus der immunologisch vermittelten Zerstörung der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse, wodurch ein absoluter Insulinmangel entsteht. [9] Die Zerstörung der Insulin produzierenden Zellen kann viele Monate bis Jahre symptomlos ablaufen, bis die Masse der Beta-Zellen und somit die Insulinsekretion nicht mehr ausreicht. [10]

Hauptsächlich betroffen sind Kinder und Jugendliche bis 20 Jahre. Doch auch bei älteren Menschen kann diese Art des Diabetes auftreten. Typ-I-Diabetes kommt in 90% der Fälle in Familien vor, in denen bislang kein Diabetes vorlag. Trotzdem sind die Anlagen dafür erblich. Die Ursache der Beta-Zell-Autoimmunität ist eine Störung des HLA-Systems (**h**uman **l**euco**c**yte **a**ntigen **s**ystem). Bei der Reifung der T-Zellen im Thymus werden die Lymphozyten selektioniert, indem Lymphozyten, die für den Körper schädlich sind, zerstört werden. Dieser Selektionsvorgang wird unter anderem durch die HLA-T-Zellrezeptor-Erkennung gesteuert. Die Bindung und Präsentation von Selbstantigenen durch HLA-Moleküle ist eine Grundvoraussetzung für immunologische Toleranz. Werden bestimmte T-Zellen nicht zerstört, können bestimmte Zellen nicht als körpereigen identifiziert werden. Fast alle Diabetespatienten besitzen bestimmte Merkmale des HLA-Systems, eine heterozygote Kombination aus zwei bestimmten Epitopen der HLA-Moleküle (HLA-DR3 und HLA-DR4), was ein besonders hohes Risiko, an Diabetes zu erkranken, mit sich bringt. Trotz intensiver Forschung konnte der initiale Mechanismus, der den Autoimmunprozess letztlich auslöst, bislang nicht identifiziert werden. [11]

### 3.2.2. Ursachen des Typ-II-Diabetes

Auch beim Typ-II-Diabetes tritt wegen Insulinmangels eine Hyperglykämie auf, allerdings mit anderen Ursachen. Durch Überflussernährung, Bewegungsarmut und abhängig von erblicher Veranlagung stieg die Patientenzahl dieser Wohlstandskrankheit vor allem in westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten stark an. Rund 95% aller Diabetiker haben einen Typ-II-Diabetes. Betroffen von der Krankheit sind hauptsächlich Menschen ab 40 Jahren.

Beim Typ-II-Diabetes handelt es sich nicht um absoluten Insulinmangel, sondern um eine Insulinresistenz meist in Verbindung mit einer inadäquaten Insulinsekretion, die auf eine Dysfunktion der Beta-Zellen zurückzuführen ist. [12]

Insulinresistenz kann primär zum Beispiel durch genetisch bedingte Mutationen am Insulinrezeptor entstehen oder sekundär durch permanente Hyperglykämie etwa wegen einer Beta-Zell-Dysfunktion ausgelöst werden. Diese Dysfunktion führt zu einem Insulinmangel.

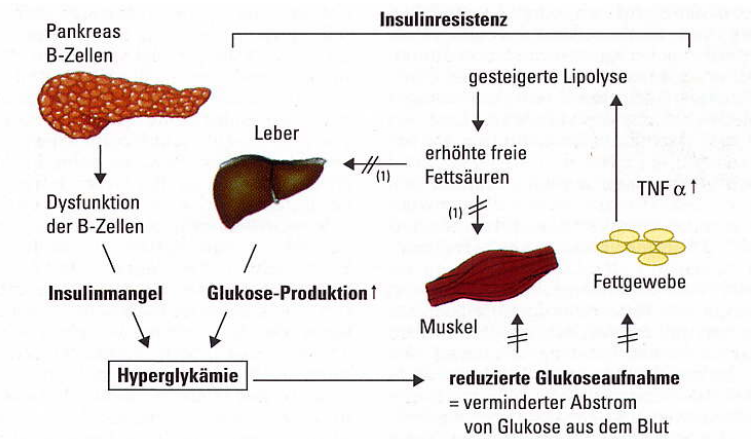


Abb.5: Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und Beta-Zell-Dysfunktion beim Typ-II Diabetes

Dadurch kommt es zu einer Anhäufung der Glukose im Blut und deswegen zu einem verminderten Glukosetransport in Muskelzellen und ins Fettgewebe. Auf Grund des Glukosemangels im Fettgewebe wird das Zytokin TNF  $\alpha$  ausgeschüttet. Es bewirkt eine vermehrte Lipolyse, wodurch freie Fettsäuren entstehen. Diese vermindern die Insulinwirkung auf Muskel- und Leberzellen, wodurch die Glukoseproduktion der Leber ansteigt.

Hierdurch steigt der Insulinbedarf noch mehr an, der aber wiederum von den Beta-Zellen nicht erfüllt werden kann und die Hyperglykämie verstärkt sich. [13]

### 3.2.3. Typ-I-Diabetes: Ausbruch der Krankheit und Symptome

Zur Diagnose Typ-I-Diabetes kommt es erst, wenn 85% der Beta-Zellen zerstört sind und der Blutzuckerspiegel massiv ansteigt. Zur Zeit der Erstmanifestation liegt ein absoluter Insulinmangel vor, der zu einer hyperglykämischen, ketoazidotischen Entgleisung (siehe Seite 13) führt. Es kommt zu starkem Durst, Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit. [14]

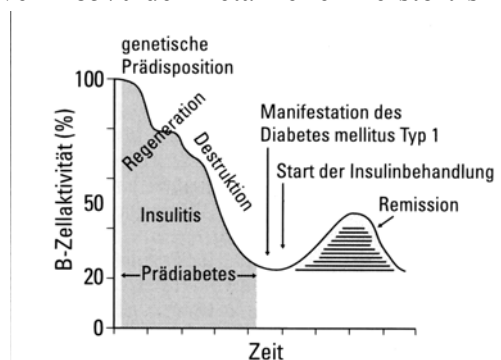


Abb.6: Entwicklung des Typ-I Diabetes

Durch eine gute Blutzuckereinstellung auf Grund der Behandlung mit Insulin verschwinden diese Symptome und der Insulinbedarf sinkt stark ab und kann in manchen Fällen vorübergehend ganz wegfallen. Diese Phase, die aber keinesfalls einer Heilung entspricht, heißt Remissionsphase und dauert we-

nige Wochen bis Monate an, nach denen der Insulinbedarf wieder zunimmt bis schließlich alle insulinproduzierenden Zellen abgetötet worden sind. [15]

#### 3.2.4. Typ-II-Diabetes: Ausbruch der Krankheit und Symptome

Typ-II-Diabetiker leben mit ihrer Krankheit häufig fünf bis acht Jahre, ohne eine Diagnose, da sie wegen des relativen, weniger stark ausgeprägten Insulinmangels uncharakteristische Symptome wie Konzentrationsschwäche, Müdigkeit oder depressive Verstimmung zeigen. Zu einer Diagnose kommt es meistens erst, wenn auf Grund der permanenten Hyperglykämie Folgeerkrankungen (siehe Seite.14) auftreten.

Eine Veränderung des Lebensstils wie Ernährungsumstellung mit Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität ist in den meisten Fällen eine erfolgreiche Therapie. Tritt nach diesen Maßnahmen keine Besserung des Blutzuckerspiegels ein, werden orale Antidiabetika und bei deren Versagen Insulin eingesetzt. Die Wirkung der Antidiabetika beeinflusst entweder eine angeborene Insulinresistenz oder eine angeborene Sekretionschwäche der Beta-Zellen. Sie bekämpfen so direkt die möglichen Ursachen des Typ-II-Diabetes. Nach unterschiedlich langer Einnahmedauer lassen orale Antidiabetika in ihrer blutzuckersenkenden Wirkung nach. Der Patient muss von da an wie ein Typ-I-Diabetiker mit Insulin behandelt werden. [16]

### 3.3. Weitere Formen des Diabetes mellitus

#### 3.3.1. Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes, der in Deutschland in 4% aller Schwangerschaften vorkommt, tritt erstmals zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche auf. Ursache ist die in der zweiten Schwangerschaftshälfte zunehmende Sekretion kontrainsulinärer Plazentahormone, die eine Insulinresistenz bewirken. Dadurch ist etwa die doppelte Insulinsekretion durch die Beta-Zellen erforderlich als vor der Schwangerschaft. Kann diese nicht erbracht werden kommt es zur Hyperglykämie, die sich auf das Kind überträgt. Durch den Überfluss an Glukose kommt es zu übermäßigem fetalem Wachstum, der Makrosomie, die zum Tod des Kindes führen kann. In leichten Fällen reicht körperliche Aktivität als Therapie aus, bei häufigen Hyperglykämien ist eine Insulintherapie erforderlich. In der Regel verschwindet der Diabetes nach Beendigung der Schwangerschaft. [17]

### 3.3.2. Andere Ursachen

Andere spezifische Formen des Diabetes haben ihre Ursache zum Beispiel in genetischen Defekten entweder der Beta-Zellen oder der Insulinsekretion. Eine andere Ursache ist eine Erkrankung des Pankreas. Pankreatitis ist eine Entzündung des Pankreas, die durch chronischen Alkoholmissbrauch verursacht wird.

Durch die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Cortison verschlechtert sich die Fähigkeit des Stoffwechsels den Blutzuckerspiegel bei Aufnahme von Glukose im Normbereich zu halten. [18]

### 3.4. Probleme bei der Diabetestherapie

Ziel der Diabetestherapie ist es durch Verabreichung von Insulin den Blutzuckerspiegel konstant im Normbereich, zwischen 60 und 130 mg/dl Blut, zu halten. Gelingt das nicht, kommt es entweder zu einer Hypoglykämie (Unterzuckerung) oder einer Hyperglykämie (Überzuckerung).

#### 3.4.1. Hypoglykämie

Blutzuckersenkende Faktoren sind die Abgabe von Insulin, körperliche Aktivität und fehlende Kohlenhydratzufuhr. Sinkt der Blutzucker unter einen Wert von 60 mg/dl spricht man von einer Hypoglykämie. Der Körper beginnt ab diesem Wert Warnsignale wie übermäßiges Schwitzen, Zittern, Nervosität oder Heißhunger zu senden. Ab einer Blutglukosekonzentration von 50 mg/dl wirkt sich der Glukosemangel auf das Gehirn aus und es kommt zu Symptomen wie Müdigkeit, Verwirrung, Koordinations- und Sehstörungen, Verlangsamung von Denken und Sprechen, Krämpfen und Bewusstlosigkeit. Durch eine rechtzeitige Wahrnehmung und Gegenregulation, zum Beispiel die Aufnahme von Traubenzucker durch den Patienten, können solche schweren Hypoglykämien, vermieden werden. Kurzfristige leichte Unterzuckerungen schädigen den Patienten nicht. [19]

#### 3.4.2. Hyperglykämie, Entgleisung und Ketoazidose

Durch Insulinmangel kommt es zu einer Hyperglykämie. Sind die Blutzuckerwerte über einen längeren Zeitraum erhöht, entgleist der Stoffwechsel. Überschreitet die Höhe des Blutzuckers die sogenannte Nierenschwelle (180 mg/dl) wird Zucker über den Urin ausgeschieden. Glukoseurie und Polyurie führen zu erheblichem Flüssigkeitsverlust. Über den Urin gehen dem Körper nicht nur die Glukose sondern auch wichtige Mineral-

salze, vor allem Natrium und Chlorid verloren. Schließlich kommt es zur zellulären Dehydratation und Gewichtsabnahme. [20]

Durch die ungebremste Glukagonwirkung werden Glykogen aus der Leber in Glukose umgebaut und Fettsäuren aus den Fettzellen freigesetzt und zur Energiegewinnung zu Ketonkörpern umgebaut. Die Ketonkörper werden zum Teil über den Urin ausgeschieden. Es entsteht eine diabetische Ketoazidose, die den Körper übersäuert und unbehandelt zum diabetischen Koma führt. Mit einer durchschnittlichen Mortalität von 7% ist die diabetische Ketoazidose die häufigste Todesursache bei Diabetikern. [21] Symptome bei einer beginnenden Ketoazidose sind Polyurie, Durst, Schwäche und Müdigkeit. Bei einer schweren Entgleisung treten Krämpfe, Erbrechen, Bauchschmerzen und Bewusstseinstörung auf. Eine Ketoazidose kann durch Ketonteststreifen im Urin nachgewiesen werden. [22]

### 3.4.3. Folgeerkrankungen

Folgeerkrankungen entstehen durch eine langfristige schlechte Diabeteseinstellung. Es handelt sich hierbei um diabetische Endorganschäden an Nerven (Neuropathien) und Gefäßen (Angiopathien). [23] Die Nervenzellen und das Endothel sind die einzigen Zellen im Körper, die ohne die Hilfe von Insulin Traubenzucker aufnehmen können, da ihr Energiebedarf so hoch ist, dass er nur so gedeckt werden kann. Die Glukosekonzentration in diesen Zellen ist deshalb genauso hoch wie im Blut.

Beim Nichtdiabetiker ist so eine optimale Glukoseversorgung der Zellen sichergestellt. Bei einem schlecht eingestellten Diabetiker kommt es bei langfristig erhöhten Blutzuckerwerten zu so hohen Glukosekonzentrationen in den Nerven- und Epithelzellen, dass diese zunächst in ihrer Funktion gestört und schließlich zerstört werden. Nervenzellen regenerieren sich nicht. Der Schaden ist deshalb irreversibel. Das Endothel braucht etwa fünf Jahre um sich von einer ausgedehnten Hyperglykämie zu erholen. Da das Endothel gefäßschützende und blutdrucksenkende Stoffe produziert, kommt es bei einem Fehlen dieser Stoffe zu Gefäßschädigungen. [24]

Spezifische diabetische Folgeerkrankungen sind die Neuropathie, Mikroangiopathie, Makroangiopathie und das diabetische Fußsyndrom.

Die Neuropathie, eine Schädigung der Nerven, führt zu einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit bis hin zum Sensibilitätsverlust oder extremem Schmerzempfinden vor allem an Füßen, Beinen und Händen. [25]

Bei der Mikroangiopathie führen Kapillarverschlüsse im Augenhintergrund, die diabetische Retinopathie, zum Verlust des Sehvermögens. [26]

Kapillarverschlüsse im Bereich der Nierenglomeruli (Blutgefäßknäulchen der Nierenrinde), die Nephropathie, verursachen eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zur Niereninsuffizienz. [27]

Verschlüsse der größeren Arterien und der Blutgefäße des Herzens bezeichnet man als Makroangiopathie.

Das diabetische Fußsyndrom resultiert aus Neuropathie, Mikro- und Makroangiopathie. Eine diabetesbedingte Entzündung an den Füßen entsteht durch ein zusätzliches Trauma, wie zu enge Schuhe, falsche Nagelpflege oder Verletzungen anderer Art. Diese Entzündung zerstört das schlecht durchblutete Gewebe. Bei gleichzeitiger Neuropathie kann der Patient den Schmerz nicht wahrnehmen, außerdem ist durch den hohen Blutzucker die Leukozytenfunktion eingeschränkt, so dass sich die Entzündung schneller ausbreitet, ohne dass der Patient es bemerkt. Deshalb kommt es zu Verzögerungen des Therapiebeginns, weswegen gegebenenfalls eine Amputation notwendig ist. [28]

## **4. Therapieformen des Diabetes mellitus Typ I**

### 4.1. Grundlagen der Insulintherapie

Aufgrund der Entwicklung eines Insulinpräparates durch Banting und Best 1922 war erstmals eine Behandlung des vorher tödlichen Typ-I-Diabetes möglich. Durch die Verbesserung dieses Präparates und die permanente Forschung ist man heute an einem Punkt, an dem neben der Blutzuckernormalisierung dem Diabetiker ein weitgehend „normales“ Leben ermöglicht wird.

Alle momentanen Therapieformen des Typ-I-Diabetes beinhalten eine subkutane Injektion von Insulin in Verbindung mit regelmäßigen Blutzuckerselbstkontrollen durch den Patienten. [29]

#### 4.1.1. Messung des Blutzuckerwertes

Die Ermittlung des aktuellen Blutzuckerwertes mit einem Blutzuckermessgerät ist wichtig, um die Insulindosierung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen und bei abweichenden Werten den Blutzucker zu korrigieren.

Die Blutzuckermessgeräte arbeiten auf zwei verschiedene Arten. Reflektometer sind Geräte, die den Blutzucker nach dem fotometrischen Verfahren per Farbumschlag messen. Außerdem gibt es Geräte mit einer Sensor-Technik, die auf der Messung eines geringen elektrischen Stromes beruht. Dieser entsteht durch biochemische Reaktionen des Blutes auf dem Sensorstreifen. [30]



*Abb.7: Blutzuckermessgerät FreeStyle Mini und dazugehörige Stechhilfe*

Bei beiden Messverfahren wird durch eine Stechhilfe aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen etwas Kapillarblut entnommen und auf den Teststreifen des Messgerätes gegeben, das in wenigen Sekunden den aktuellen Blutzuckerwert bestimmt.

Die erhaltenen Werte sollte der Patient in ein Blutzuckertagebuch eintragen, in das außerdem die verabreichten Mengen Insulin und die Mahlzeiten und Besonderheiten, wie sportliche Betätigung, Krankheiten oder Ähnliches, eingetragen werden, um bei Problemen die Ergebnisse mit dem Arzt besprechen zu können.

#### 4.1.2. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert

Mit Hilfe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes kann man die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten zwei bis drei Monate abschätzen. Glukose lagert sich in Abhängigkeit von der aktuellen Plasmakonzentration an viele Proteine an. Die Konzentration der glykierten Hämoglobine ergibt den HbA<sub>1c</sub>-Wert und gibt Auskunft über die Blutzuckereinstellung der letzten Zeit. Je höher der Blutzucker war, desto mehr Hämoglobine sind glykiert. Man bezeichnet den HbA<sub>1c</sub>-Wert deshalb auch als Langzeitblutzuckerwert, der beim Diabetiker alle drei Monate vom Arzt kontrolliert werden sollte, um die Diabetestherapie optimal einzustellen und so Folgeerkrankungen zu vermeiden. [31]

#### 4.2. Insulinarten

Bei den verschiedenen Therapien werden unterschiedliche Insuline verwendet, die ich zunächst einmal vorstellen werde.

Grundsätzlich wurden abhängig von Wirkungsdauer und Wirkungseintritt zwei Insulinpräparate unterschieden. Zum einen die Normalinsuline, auch Alt- oder Regulärinsuline genannt, die eine kurze Wirkdauer und einen schnellen Wirkungseintritt haben. Zum anderen die Verzögerungsinsuline mit langer Wirkdauer und langsamem Wirkungseintritt. Die dritte Gruppe bildet eine neue Art von Insulinen, die Insulinanaloga. Hierbei

handelt es sich um gentechnisch modifizierte Insuline. Alle Insuline sind mit antibakteriell wirksamen Konservierungsstoffen, wie Kresol oder Phenol, versehen. [32]

#### 4.2.1. Normalinsulin

Das Normalinsulin ist das älteste pharmazeutisch hergestellte Insulin. Das Insulin bildet nach der subkutanen Injektion am Injektionsort ein Depot. Die Insulinmoleküle liegen dort in Hexameren vor. Die Moleküle können allerdings nur als Monomere in die Blutbahn aufgenommen werden. Sie müssen erst in Di- und dann in Monomere zerfallen, die durch Diffusion in die Kapillaren gelangen. [33]

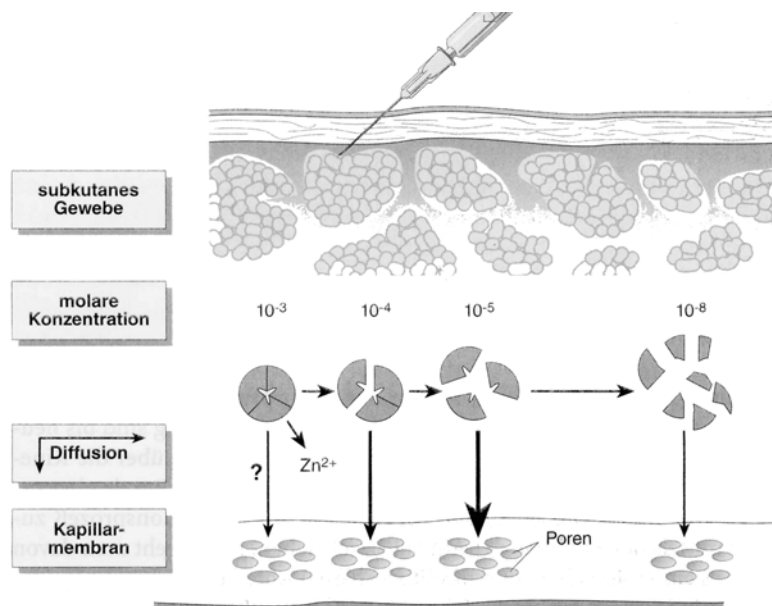


Abb.8: Schematische Darstellung der Absorption von subkutan injiziertem Insulin

Der Wirkungseintritt erfolgt deshalb erst etwa 30 Minuten nach der Injektion. Deshalb muss ein Spritz-Ess-Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten werden. Die Wirkdauer beträgt, abhängig von der injizierten Menge, fünf bis acht Stunden. Wegen der langen Gesamtwirkdauer müssen zusätzlich zu den

Hauptmahlzeiten noch Zwischenmahlzeiten eingenommen werden. Das Maximum der Wirkung ist ebenfalls von der Insulindosis abhängig. [34]

Normalinsulin wird verwendet um zum einen einem schnell ansteigenden Blutzuckerspiegel nach der Aufnahme von Kohlenhydraten entgegen zu wirken, zum anderen um erhöhte Blutzuckerwerte zu korrigieren. [35]

#### 4.2.2. Verzögerungsinsulin

Die Verzögerungs- oder Intermediärinsuline wurden zur Verringerung der täglichen Insulininjektionen 1936 entwickelt. Durch den Zusatz bestimmter Stoffe wird die verzögernde Wirkung dieser Insuline bewirkt. Diese Verzögerung wird durch Stoffe herbeigeführt, die mit dem Insulin einen schwer löslichen Komplex ergeben, wodurch das In-

sulin langsamer in die Blutbahn gelangt. Das am meisten verwendete Verzögerungsinsulin ist das NPH-Insulin (**N**eutrales **P**rotamininsulin **H**agedorn), das als Verzögerungsstoffe Protamin und in geringen Mengen Zink enthält. Dadurch tritt die Wirkung erst nach etwa einer Stunde ein, das Wirkmaximum liegt zwischen der vierten und zehnten Stunde und die Wirkdauer beträgt 14-16 Stunden. NPH-Insuline liegen auf Grund der Zusatzstoffe in milchiger Lösung vor und müssen vor der Injektion zwischen den Handflächen gerollt werden um Dosierungsfehler zu vermeiden. Auf die Zusatzstoffe von anderen Verzögerungsinsulinen kann ich im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehen. [36]

#### 4.2.3. Kombinationsinsulin

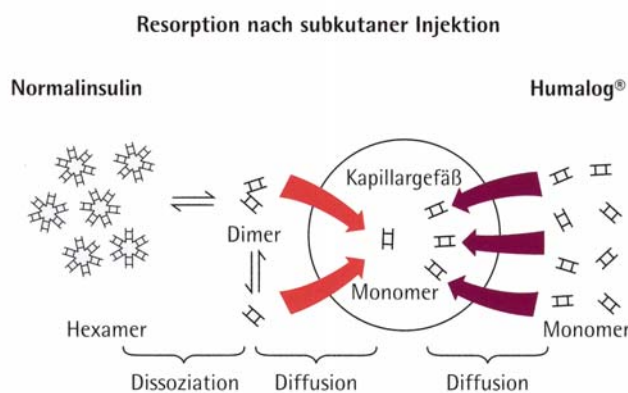
Kombinationsinsuline sind Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulin in verschiedenen Verhältnissen. Sie werden jedoch bei der Behandlung von Typ-I-Diabetes heute kaum noch verwendet. [37]

#### 4.2.4. Insulinanaloga

Bei den Insulinanaloga handelt es sich um Substanzen, bei denen durch Veränderung der Folge und/ oder Anzahl der Aminosäuren des Humaninsulinmoleküls neue Eigenschaften entstehen. Nach ihrer Wirkdauer werden zwei Gruppen unterschieden: Die kurz wirksamen und die lang wirksamen Insulinanaloga. [38]

##### 4.2.4.1. Kurz wirksame Insulinanaloga

Kurzwirkende Insulinanaloga müssen schnell absorbiert werden. Die Insulinmoleküle liegen bei diesen Insulinen vorwiegend als Di- und Monomere vor. Damit die Selbstas-



soziation zu Hexameren vermindert wird, müssen die intermolekularen Bindungskräfte verringert werden. Durch das Austauschen oder eine veränderte Reihenfolge der Aminosäuren verändert sich die intermolekulare Anziehung. [39]

Abb.9: Resorption – Vergleich Normalinsulin und Humalog (Insulinanalogum der Fa. Lilly)

In Deutschland sind zur Zeit zwei schnell und kurz wirkende Insulinanaloga auf dem Markt.

Bei Insulin Lispro und Insulin Aspart wurden am C-terminalen Ende der B-Kette Veränderungen vorgenommen. Die Selbstassoziation des Insulins Lispro wurde durch das

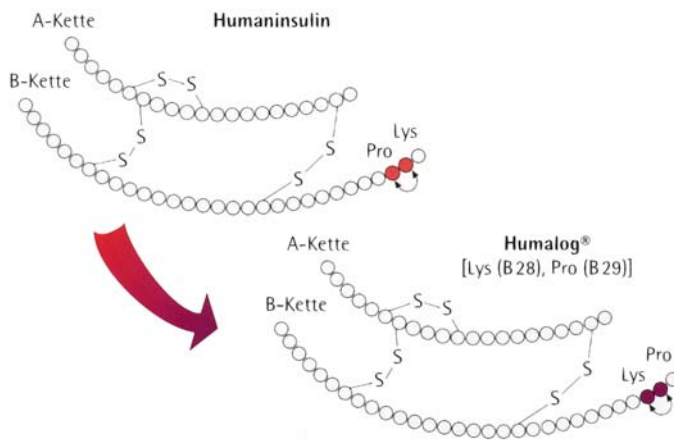


Abb.10: Austausch der Aminosäuren am Molekül

Vertauschen der Aminosäuren Prolin und Lysin an Position B 28 und B 29 der B-Kette herabgesetzt. Durch den Ersatz der Aminosäure Prolin durch Asparagin an Position B 28 der B-Kette entstand das Insulin Aspart.

Beide Insuline haben fast identische Eigenschaften wie Humaninsulin.

Die Wirkung tritt 15 Minuten nach der Injektion ein, weshalb der Spritz-Ess-Abstand entfällt. Die Wirkdauer beträgt drei bis vier Stunden.

#### 4.2.4.2. Lang wirksame Insulinanaloga

Da das Wirkmaximum von NPH-Insulinen nur etwa vier bis zehn Stunden beträgt und die Wirkdauer von der Dosis abhängt, muss sich der Patient zwei bis drei mal am Tag Verzögerungsinsulin injizieren. Wegen dieser Nachteile des NPH-Insulins wurde von der Firma Aventis gentechnisch das verzögernd wirkendes Insulinanalogon Glargine entwickelt. Es wurden drei Veränderungen an der Aminosäurestruktur vorgenommen. Durch diese Veränderungen erhöht sich die Löslichkeit im sauren und reduziert sich im neutralen Bereich. Das Insulin wird als klare, mit einem pH-Wert von 4,0, leicht saure Flüssigkeit injiziert. Im neutralen subkutanen Fettgewebe verringert sich die Löslichkeit und die einzelnen Analogmoleküle werden verzögert in die Blutbahn aufgenommen. Die Wirkdauer beträgt ca. 24 Stunden. [40]

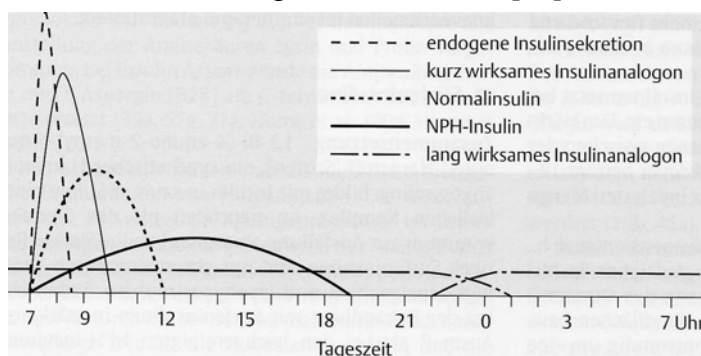


Abb.11: Wirkzeiten und Konzentrationsmaxima verschiedener Insuline

### 4.3. Therapieformen

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen drei Therapieformen, der konventionellen, der intensivierten Insulintherapie und der Insulintherapie mit einer Insulinpumpe. Die Insulininjektion erfolgt bei allen drei Formen subkutan entweder durch eine Einzelspritze, einen Insulinpen oder durch die Insulinpumpe. Der Versuch Präparate zu entwickeln, die oral eingenommen werden können, scheiterte daran, dass das Insulin durch den Angriff der Magensäure und der Verdauungsenzyme im Magen denaturiert wird, bevor es ins Blut aufgenommen werden kann.

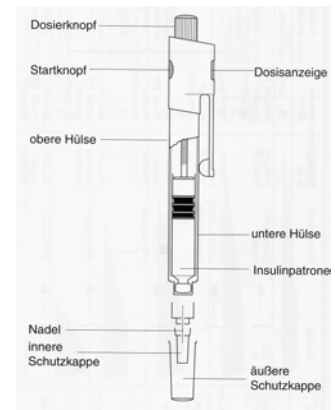


Abb.12: Insulinpen

Das Ziel einer Insulintherapie ist es, eine optimale Regulation des Stoffwechsels durch eine möglichst physiologische Abgabe von Insulin zu erreichen. Man unterscheidet zwischen einem basalen und einem prandialen Insulinbedarf.

Die prandialen Insulininjektionen decken die Kohlenhydrataufnahme ab.

Der basale Grundbedarf an Insulin ist nicht gleichmäßig sondern hängt von der Tageszeit ab.

In den frühen Morgenstunden zwischen vier und sechs Uhr ist der Insulinbedarf am höchsten, da in dieser Zeit vermehrt insulinantagonistische Hormone, wie zum Beispiel

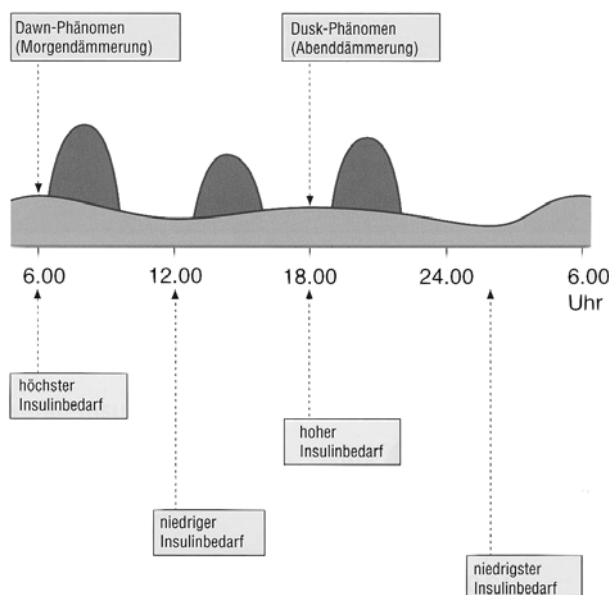


Abb.13: basaler Insulinbedarf

das Wachstumshormon ausgeschüttet werden. Wird dieser erhöhte Insulinbedarf nicht gedeckt, kommt es zu einer Morgenhyperglykämie, die als Dawn-Phänomen bezeichnet wird. Zwischen 11 und 14 Uhr ist der Insulinbedarf niedrig und steigt zum späten Nachmittag hin wieder an, so dass zwischen 17 und 19 Uhr ein erhöhter Bedarf an Insulin besteht, der bei Insulinmangel zum Dusk-Phänomen führen kann. Zwischen 24 und zwei Uhr benötigt der Körper am wenigsten Insulin. [41]

### 4.3.1. Konventionelle Insulintherapie

Unter konventioneller Insulintherapie versteht man die meist zweimalige Abgabe einer bestimmten Menge an reinem NPH- oder Mischinsulin zu festgelegten Zeiten morgens und abends. Dadurch wird sowohl der basale als auch der prandiale Insulinbedarf abgedeckt. Der Patient muss sich allerdings strikt an einen bestimmten Tagesablauf in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten und die Kohlenhydratmenge halten. Diese Therapie wird jedoch nur noch selten bei Typ-I-Diabetikern eingesetzt, da hierdurch der Tagesrhythmus zu sehr eingeschränkt wird. [42]

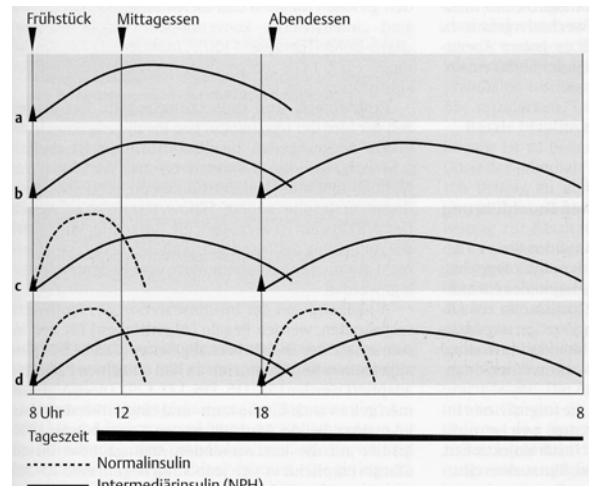


Abb.14: unterschiedliche Anwendung von Normal- und NPH-Insulin im Rahmen der konventionellen Insulintherapie

### 4.3.2. Intensivierte Insulintherapie

Die heute übliche Therapieform ist die intensivierte, bzw. die intensiviert-konventionelle-Therapie (ICT). Die Grundidee ist die Imitation der physiologischen Insulinsekretion des Nichtdiabetikers. Hierfür werden die basale und die mahlzeitenbedingte Insulinabgabe unabhängig voneinander durchgeführt. Für den basalen Bedarf wird entweder NPH-Insulin oder lang wirkendes Insulinanalogon verwendet. Das NPH-Insulin wird zweimal, früh und abends oder dreimal, dann zusätzlich mittags gespritzt. Lang wirkende Insulinanaloga werden einmal täglich, meistens spät abends injiziert. Zur Abdeckung der Mahlzeiten wird Normal- oder kurz wirkendes Analoginsulin verwendet. Wird Normalinsulin gespritzt können auf Grund der längeren Wirkdauer Zwischenmahlzeiten notwendig sein.

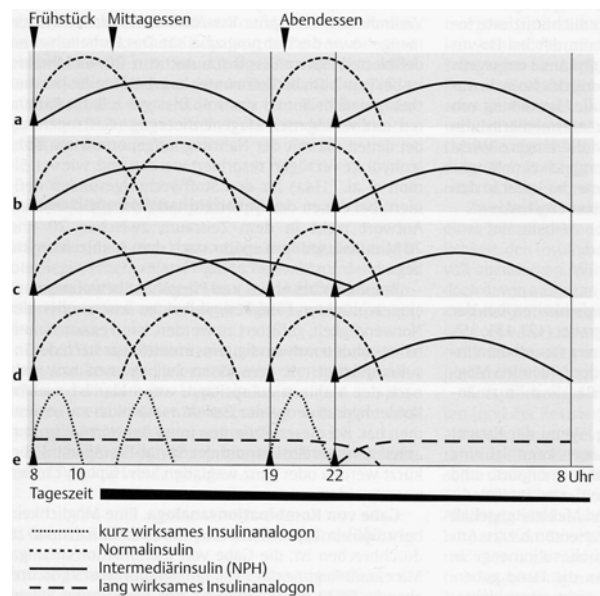


Abb.15: unterschiedliche Anwendung von Normal-, NPH- und langwirksamen Insulinanalogon im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie

Bei dem kürzer wirkenden Insulinanalogon entfallen diese. Es muss zu jeder Mahlzeit eine Injektion erfolgen. Dadurch kann der Diabetiker den Zeitpunkt und die Menge seiner Mahlzeiten selbst bestimmen. Dafür berechnet er die Broteinheiten seiner Mahlzeit und spritzt die dafür nötige Insulinmenge. Diese Menge ist von der Tageszeit und dem vor der Mahlzeit gemessenen Blutzucker abhängig und variiert von Diabetiker zu Diabetiker. Jeder Patient hat seinen individuellen BE (**Broteinheiten**)-Faktor und ein Korrekturschema für Blutzuckerwerte, die nicht im Normbereich liegen. Eine Broteinheit entspricht zehn bis zwölf Gramm Kohlenhydraten.

Diese Behandlung ist zwar im Vergleich zur konventionellen Therapie komplizierter und aufwändiger, der Diabetiker hat aber eine bessere Lebensqualität. [43]

#### 4.3.3. Therapie mit der Insulinpumpe

Die Insulinpumpe, auch „kontinuierliche, subkutane Insulininfusion“ (CSII) genannt, ahmt die physiologische Insulinabgabe aus der Bauchspeicheldrüse nach. Für die Insulinpumpe wird ausschließlich schnell wirkendes Normal- oder Analoginsulin verwendet, von dem ständig eine kleine Menge Insulin über einen im subkutanen Fettgewebe liegenden Katheter abgegeben wird. Die tageszeitlichen Schwankungen des Insulinbedarfs können so optimal gedeckt werden, da die Basalrate der Pumpe über 24 Stunden eingestellt werden kann. Die Pumpe gibt alle drei Minuten ein Zwanzigstel der programmierten Stundendosis ab.

Das Mahlzeiteninsulin wird per Knopfdruck als Bolus abgerufen. Der Bolus wird wie bei der ICT entsprechend des Ausgangsblutzuckerwertes und der Kohlenhydratmenge der Mahlzeit berechnet. Der Zeitpunkt der Mahlzeiten ist völlig frei wählbar und wegen der nahezu physiologischen Basalrate ist es möglich Mahlzeiten ausfallen zu lassen oder länger zu schlafen. [44]

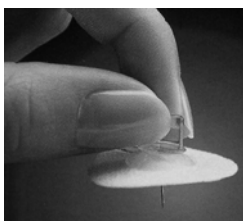


Abb.17: Katheter

Der Katheter, an dem sich ein Pflaster befindet, wird vom Patienten selbst in das subkutane Fettgewebe an Bauch, Gesäß, Hüfte oder Oberschenkel gelegt und muss alle zwei bis drei Tage gewechselt werden, da sonst Infektionsgefahr besteht. Es gibt Katheter mit Stahl- oder Teflonnadeln mit unterschiedlichen Kanülenlängen. Ü-

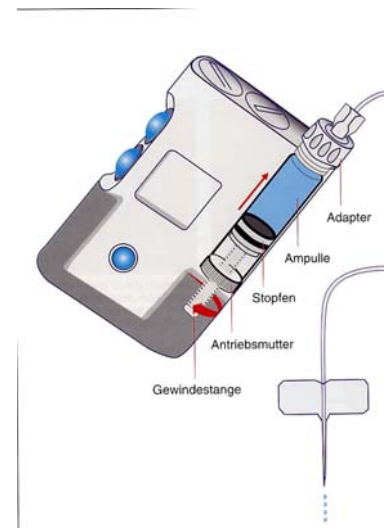


Abb.16: Insulinpumpe

ber einen dünnen Plastikschlauch ist der Katheter mit der Insulinpumpe verbunden. Alle Insulinpumpen funktionieren nach dem gleichen Grundprinzip. Sie sind batteriebetrieben. Ein eingebauter Computer steuert einen elektrischen Motor, der über eine Gewindestange den Kolben in der Insulinampulle nach vorne schiebt und so Insulin freisetzt. [45]

## 5. Perspektiven für zukünftige Behandlungsmöglichkeiten

### 5.1. Inhalatives Insulin

Ein Problem der Diabetesbehandlung vor allem bei Kindern ist die Insulininjektion, die bei einer intensivierten Therapie durchschnittlich fünf mal am Tag erfolgen muss. Um dies zu umgehen wurde in der Vergangenheit öfter an anderen Wegen der Insulinaufnahme geforscht. Eine realistische Idee ist die Aufnahme über die Schleimhäute. Versuche Insulin über die Nasenschleimhaut zuzuführen scheiterten jedoch wegen der geringen Oberfläche der Schleimhaut. Die relativ große Oberfläche der Lunge (etwa  $75 \text{ m}^2$ ) und die hohe Permeabilität des alveolaren Epithels ermöglicht die Anwendung von inhalativem Insulin. [46]

Diese Therapie befindet sich zur Zeit noch in der klinischen Studie Phase III.



Abb.18: Inhalationsgerät

Ein Normalinsulin wird als Pulver in ein Inhalationsgerät gegeben, das nach dem „Luftgewehr-Prinzip“ arbeitet. Durch Zerstäubung erzeugt es eine stehende Wolke in einer Kammer. Der Patient hat nun 20 Sekunden Zeit, in denen er das Pulver mit zwei bis drei tiefen Atemzügen inhaliert. Die Insulinpartikel haben eine Größe von 1-2  $\mu\text{m}$  und können über die Alveolen die Blutbahn erreichen.

Die Wirkung des inhalierten Insulins entspricht der des injizierten. Man benötigt allerdings etwa die zehnfache Menge an Insulin, da etwa 30% des Insulins im Inhalationsgerät und 30% im Mund zurückbleiben. Von den 40%, die die Lunge erreichen verschwinden 30% auf noch ungeklärte Weise, so dass nur 10% des Insulins wirken können. Inhalatives Insulin kann wegen der schnellen Resorption nur als Bolusinsulin verwendet werden. Verzögerungsinsulin muss weiterhin ein bis drei mal am Tag gespritzt werden. [47]

## 5.2. Glukosesensoren

Bei der intensivierten und bei der Pumpentherapie sind sechs bis acht Messungen täglich erforderlich. Glukosesensoren sollen eine kontinuierliche Glukosemessung gewährleisten.

Eine Möglichkeit den Blutzucker kontinuierlich zu messen wäre eine Messung durch optische Sensoren. Hierbei würde ein Lichtstrahl durch die Fingerkuppe gesendet werden, der die Glukosekonzentration anhand von Lichtabsorption bestimmt. Diese Technik beruht darauf, dass die Absorption von Licht im Infrarotspektrum in direkter Beziehung zur Glukosekonzentration steht. Bestimmung des Blutzuckerwertes und äußere Einflüsse wie Temperatur und Lichtintensität erschweren die exakte Bestimmung des Blutzuckerwertes, so dass diese Methode noch nicht umsetzbar ist.

Enzymatische Sensoren basieren auf der Glukoseoxidasereaktion. Eine Elektrode unter der Haut misst den Gehalt an entstehendem Wasserstoffperoxid. So kann auf den Glukosegehalt geschlossen werden.

Probleme sind die Verträglichkeit und die Abstoßungsreaktionen der subkutan implantierbaren Sensoren, so dass eine Weiterentwicklung erforderlich ist.

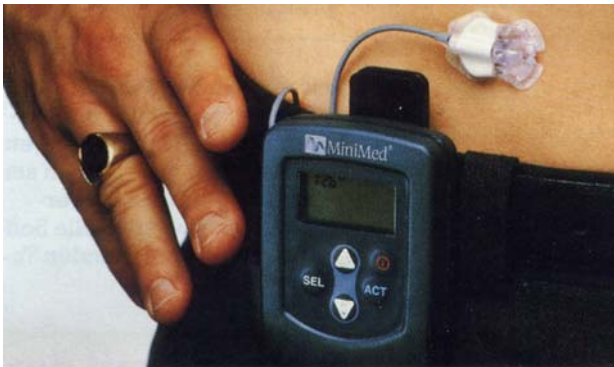


Abb.19: Glucosesensor mit Aufzeichnungsgerät

Ein Verfahren mit enzymatischen Sensoren steht bereits im klinischen Einsatz zur Verfügung. Hierbei wird wie bei einer Pumpe ein Katheter ins subkutane Fettgewebe gelegt, über den alle fünf Minuten ein Blutzuckerwert bestimmt wird. Die gespeicherten Werte können

allerdings nicht direkt am Gerät abgelesen werden sondern müssen in einen Computer eingelesen werden und können erst dann ausgewertet werden. Diese Technik ist nicht für eine dauerhafte Blutzuckermessung gedacht, sondern dient der einmaligen Beobachtung des Blutzuckerverlaufs über mehrere Tage.

Das Ziel der Forschungen ist es, diese Sensoren weiter zu verbessern, damit sie auch im Alltag benutzt werden können.

Durch den hohen technischen Stand der Insulinpumpen wäre es dann möglich eine künstliche Beta-Zelle zu entwickeln. Das sogenannte „Closed-Loop“-System soll aus einer implantierbaren Insulinpumpe und einem Sensor, der die Glukosekonzentration

intravenös misst, bestehen. So könnte eine automatische Regulation des Blutzuckers durch eine zuverlässige künstliche Beta-Zelle erreicht werden. [48]

### 5.3. Pankreastransplantation

Trotz des hohen technischen Standes und der therapeutischen Anstrengungen gelingt es selbst einem gut geschulten und motivierten Diabetiker nicht, den Stoffwechsel auf Dauer zu normalisieren. Durch die Pankreastransplantation soll das ermöglicht werden. Für eine Transplantation kommen allerdings fast ausschließlich Typ-I-Diabetiker in Betracht, die wegen Nierenversagens von der Dialyse abhängig sind und bei denen eine Doppeltransplantation von Niere und Pankreas durchgeführt wird. Die immunologischen Probleme bei der Pankreastransplantation sind durch neue Immunsuppressiva geringer geworden. [49]

Dennoch muss der Patient die Medikamente sein restliches Leben einnehmen um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern. [50]

Eine alleinige Transplantation der Bauchspeicheldrüse bei jüngeren Patienten ohne Niereninsuffizienz wird in den meisten Fällen nicht durchgeführt, da sich durch die langfristige immunsuppressive Behandlung zu große Risiken für den Patienten ergeben.

Weltweit wurden bereits mehr als 16.000 Pankreastransplantationen durchgeführt, wodurch der Stoffwechsel bei den Patienten bis zu 20 Jahre normalisiert werden konnte. [51]

### 5.4. Inselzelltransplantation

Die Transplantation von Inselzellen stellt eine bessere Alternative zur Pankreastransplantation dar, da ein Großteil des Pankreas und die Niere nicht transplantiert werden müssen und deshalb eine schwächere Immunantwort des Körpers stattfindet. So kann auch jüngeren Patienten geholfen werden.

Bei der Inselzelltransplantation werden isolierte Langerhans-Inseln in die Leberportalvene injiziert. Dieser Eingriff dauert ca. 20 Minuten und erfolgt unter örtlicher Betäubung. Nach der Injektion verteilen sich die transplantierten Zellen, setzen sich an den Kapillaren fest und regulieren den Blutzuckerhaushalt wie bei einem gesunden Menschen. [52] Je nach Lebensdauer der Zellen muss die Transplantation wiederholt werden. Die Ergebnisse von Versuchen auf diesem Gebiet werden immer besser. Das Problem dabei ist jedoch der Mangel an geeigneten Spenderorganen, da Inselzellen aus zwei Bauchspeicheldrüsen für eine Transplantation benötigt werden. Deswegen kann durch

diese Methode nur wenigen Menschen geholfen werden, die auf das Implantat besonders angewiesen sind.

Im Moment wird an verschiedenen alternativen Spenderquellen geforscht.

#### 5.4.1. Xenotransplantation

Eine Möglichkeit wäre die Gewinnung von Inselzellen aus der Bauchspeicheldrüse von Schweinen. Transplantate von artfremden Organismen nennt man Xenotransplantate. Allerdings bereitet die große immunologische Barriere zwischen Mensch und Schwein Probleme. Deswegen versucht man zur Zeit transgene Schweine zu züchten, auf deren Zellen keine für das menschliche Immunsystem relevanten Antigene sitzen.

Ein großes Problem bei der Verwendung von Schweinezellen liegt in ihrem Erbmateri- al. Die Erbinformationen des PER-Virus (**p**ocin **e**ndogener **R**etrovirus), das das Leukä- mierisiko erhöht, ist bei allen Schweinen im Genom integriert. Das Virus kann Zellen anderer Organismen befallen und über die Keimzellen vererbt werden. Eine Übertra- gung auf den Menschen konnte bisher aber noch nicht nachgewiesen werden.

#### 5.4.2. Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen, die aus der Blastozyste gewonnen werden, sind pluripotent. Das heißt sie können in beliebige Zelltypen differenziert werden. Verschiedenen For- schergruppen ist es bereits gelungen embryonale Stammzellen von Mäusen und von Menschen in vitro in Beta-Zellen zu differenzieren. Bei der Transplantation dieser Zel- len in Mäuse kam es jedoch zu Tumorbildungen, deren Ursache nicht eindeutig geklärt werden konnte. Transplantate aus embryonalen Stammzellen können erst dann Verwen- dung finden, wenn die Prozesse der Differenzierung komplett verstanden und in vitro exakt nachgeahmt werden können. Die Verwendung embryonaler Stammzellen ist au- ßerdem ethisch stark umstritten.

#### 5.4.3. Adulte Stammzellen

Adulte Stammzellen unterscheiden sich von embryonalen dadurch, dass sie nicht mehr pluripotent sind und weniger Zellteilung betreiben. Sie können allerdings nicht nur, wie lange angenommen, in die Zellen des Herkunftsgewebes differenzieren.

Aus adulten Stammzellen aus dem Epithel der Pankreasgänge konnten in vitro funkti- onsfähige Beta-Zellen hergestellt werden. Ihre Wirkung in vivo wurde allerdings noch

nicht getestet. Aus Stammzellen aus anderem Gewebe konnten bisher noch keine Beta-Zellen gewonnen werden. [53]

Organismus	Schwein	Mensch		
Zellen	Inselzellen	Embryonale SZ	Adulte Stammzellen	
Herkunft	Pankreas	Blastozyste	Pankreas	anderes Gewebe
Differenzierung in Beta-Zellen		Ja	Ja	bisher nein
Zelltherapie des Typ-I-Diabetes	Beta-Zell-Ersatz aber Xenotransplantation birgt Risiko von Kontaminationen (PERV)	Beta-Zell-Ersatz aber ethisch umstritten	Beta-Zell-Ersatz	bisher nein

Tabelle 1: Zelltherapeutische Alternativen zur Inselzelltransplantation

## 6. Der Blutzuckerspiegel und bestimmte Belastungssituationen

### 6.1. Essen

Die Ernährung von Diabetikern ist abhängig von der Therapieform. Bei der konventionellen Therapie wird jeden Tag die gleiche Anzahl von Broteinheiten über den Tag verteilt gegessen. Die ICT oder die Pumpentherapie stellen an den Patienten höhere Ansprüche, da der Zeitpunkt und die Menge der Speisen weitgehend selbst gewählt werden können und somit für jede Mahlzeit die Insulindosis neu berechnet werden muss.

#### 6.1.1. Der glykämische Index

Entscheidend für den Glukosespiegel ist die Aufnahme von Kohlenhydraten.

Der glykämische Index gibt die Wirksamkeit einer Kohlenhydratmenge im Vergleich zu einer entsprechenden Menge an Glukose in Prozent an. Er wird definiert als die Fläche

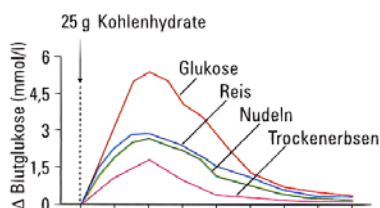


Abb.20: glykämischer Index verschiedener Nahrungsmittel

unter der Blutzuckerkurve innerhalb der ersten zwei Stunden nach dem Essen. Die Höhe des Index ergibt sich aus dem Blutzuckeranstieg nach dem Essen. Dieser Anstieg ist abhängig von der Art der gegessenen Kohlenhydrate und deren Aufnahme ins Blut. Ausgehend von Glukose, deren Wert 100 beträgt, kann mit

Hilfe des glykämischen Index die Resorptionsgeschwindigkeit verschiedener Speisen miteinander verglichen werden. [54]

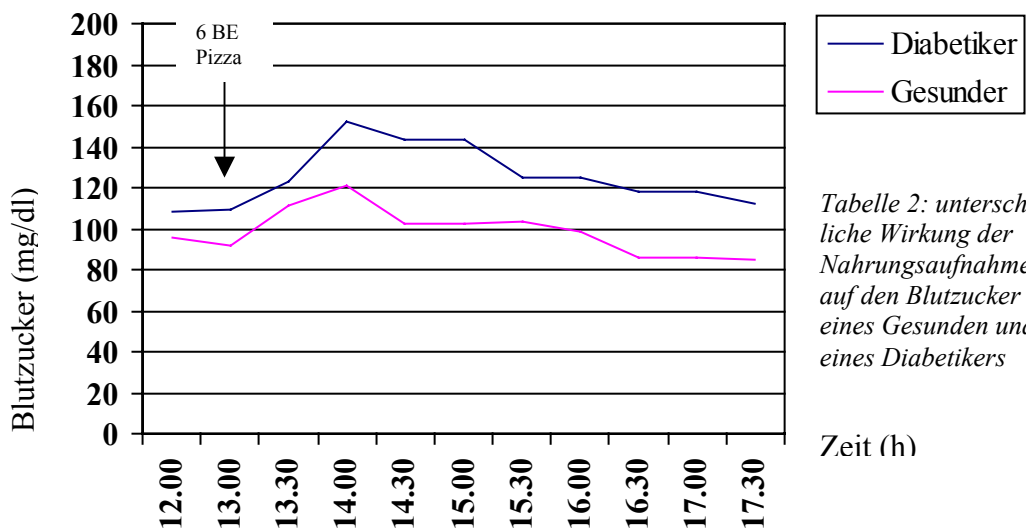
Das Monosaccharid Glukose wird am schnellsten resorbiert. Da Di- und Polysaccharide zuerst im Magen und Dünndarm in Monosaccharide zerlegt werden müssen bevor sie resorbiert werden können, gelangen sie langsamer ins Blut. [55]

Die Resorption der Kohlenhydrate ist außerdem abhängig von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung. Enthält eine Speise viel Fett, gelangen ihre Kohlenhydrate langsamer ins Blut als bei einer entsprechenden Mahlzeit mit wenig Fett.

Die Resorptionsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate ist außerdem noch abhängig von der Flüssigkeitsmenge und der Zubereitungsart der Nahrung.

### 6.1.2. Pizzatest

Die Verzögerung der Kohlenhydrataufnahme durch Fett wurde in einem Test untersucht. Bei diesem Versuch wurde von einer gesunden Person und von einem Diabetiker mit Pumpe jeweils eine Pizza gegessen und der Blutzuckerspiegel über sechs Stunden nach dem Essen beobachtet. Die von beiden gegessene Tiefkühlpizza enthält 730 kcal, 35 g Fett und sechs Broteinheiten. Der Diabetiker musste sich für sechs Broteinheiten 15 Einheiten eines schnell wirkendes Insulinanalogons verabreichen. Diese relativ große Menge würde aber eine Hypoglykämie bewirken, da die Kohlenhydrate der Pizza sehr langsam resorbiert werden, das Insulin aber bereits nach einer Viertelstunde zu wirken beginnt. Deshalb wird von Diabetologen empfohlen, bei sehr fetten Speisen die Insulinmenge zu teilen. Direkt nach dem Essen wurden zehn und nach einer Stunde nochmals fünf Einheiten Insulin verabreicht.



*Tabelle 2: unterschiedliche Wirkung der Nahrungsaufnahme auf den Blutzucker eines Gesunden und eines Diabetikers*

Zeit (h)

An der Kurve des Gesunden sieht man einen leichten Blutzuckeranstieg von 108 auf 121 mg/dl innerhalb der ersten Stunde nach dem Essen. Danach fällt der Blutzuckerspiegel kontinuierlich ab und stagniert dreieinhalb Stunden danach bei einem Wert von etwa 90 mg/dl.

Beim Diabetiker findet in der ersten Stunde nach dem Essen ein deutlicherer Anstieg von 109 auf 152 mg/dl statt. Durch die zweite Insulingabe sinkt der Wert in den nächsten eineinhalb Stunden und stagniert dann bei einem Wert von etwa 120 mg/dl.

Am Verlauf der beiden Kurven kann man sehen, dass die Konstanthaltung des Blutzuckers eines Gesunden durch die Bauchspeicheldrüse optimal erwirkt wird.

Doch auch der Diabetiker mit guter Diabeteseinstellung und den notwendigen Kenntnissen kann die Kohlenhydrataufnahme durch die Abgabe von Insulin gut ausgleichen.

## 6.2. Sport

Bei körperlicher Belastung wird Glukose, die in den Muskeln gespeichert ist, zur Energiegewinnung verwendet. Ist diese Glukose verbraucht, wird in den Muskeln und in der Leber Glykogen in Glukose umgewandelt, um den erhöhten Energiebedarf zu decken. Durch Insulin kann zusätzlich Glukose aus dem Blut in die Muskelzellen aufgenommen werden, so dass der Blutzuckerspiegel fällt. Damit der Abfall nicht zu einer Hypoglykämie führt, wird beim Gesunden die Insulinsekretion verringert. Außerdem werden die Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse durch den Blutzuckerabfall zur Ausschüttung von Glukagon angeregt, woraufhin noch mehr Glykogen in Glukose umgewandelt wird. Bei anhaltender Belastung werden Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Wachstumshormone ausgeschüttet, die alle eine kontrainsulinäre Wirkung haben und die Lipolyse zur Energiegewinnung begünstigen. [56]

Beim Diabetiker können beim Sport Probleme auftreten. Deshalb sollten sowohl vor dem Sport als auch währenddessen Blutzuckerwerte bestimmt werden.

### 6.2.1. Hypoglykämien durch Sport

Da das Insulin in das subkutane Fettgewebe injiziert wird, kann seine Freisetzung bei einem bewegungsbedingtem Blutzuckerabfall nicht verringert werden. Ist das Insulin abgegeben gelangt es auch ins Blut. Zusätzlich wird durch die körperliche Bewegung das Gewebe stärker durchblutet, was eine schnellere Insulinresorption bewirkt. Deswegen führt Sport beim Diabetiker zu einer wesentlich stärkeren Blutzuckersenkung als bei einem Gesunden. [57]

Bei einer kürzeren Belastung, wie zum Beispiel eine Stunde Fahrrad fahren bei 50% der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit würde der Blutzucker um etwa 150 mg/dl abfallen. Um dem entgegenzuwirken kann der Diabetiker vor dem Sport die Insulindosis senken. Bei intensivierter Therapie muss bei solch einer Belastung die Bolusmenge vor der sportlichen Betätigung reduziert werden. Bei diesem Ausgleich muss der Sport allerdings im Voraus geplant werden. Die Pumpentherapie ermöglicht auch bei spontaner sportlicher Betätigung einen Ausgleich durch das Insulin. Bei allen Pumpen kann die Basalrate je nach Belastung prozentual verringert werden. Eine andere Möglichkeit eine Hypoglykämie beim Sport zu verhindern, ist die Aufnahme von zusätzlichen, schnell resorbierbaren Kohlenhydraten vor dem Sport. Bei der konventionellen Therapie sind so genannte „Sport-BEs“ der einzige Weg eine Unterzuckerung beim Sport zu verhindern. [58]

Bei Ausdauerbelastungen, die etwa 30% der maximalen Leistungsfähigkeit beanspruchen, sollte bei allen Therapieformen die basale Insulindosis reduziert werden. Zu Hypoglykämien kann es auch noch Stunden nach dem Sport kommen, da die entleerten Glykogendepots der Muskeln wieder aufgefüllt werden.

### 6.2.2. Hyperglykämien und Sport

Wenn der Blutzuckerwert vor dem Sport über 250 mg/dl liegt besteht die Gefahr einer Ketoazidose. Deshalb muss in einem solchen Fall vor der körperlichen Betätigung ein Ketontest durchgeführt werden. Ist er negativ kann Sport getrieben werden. Wenn sich allerdings schon Ketonkörper im Urin befinden wäre körperliche Beanspruchung für den Diabetiker sehr gefährlich.

Bei erhöhten Blutzuckerwerten herrscht ein Insulinmangel im Körper. Bei sportlicher Belastung wird jedoch Insulin benötigt, um die Glukose aus der Leber in die Muskelzellen zu transportieren. Ist kein Insulin vorhanden, kann die Glukose nicht in den Muskel gelangen und nicht zur Energiegewinnung verwendet werden. Der Blutzuckerspiegel steigt an. Die Übersäuerung des Körpers während einer Ketoazidose wird durch Sport verstärkt, da die Ausschüttung von kontrainsulinären Hormonen die Lipolyse beschleunigt.

Deswegen führt sportliche Betätigung unter Insulinmangel sehr schnell zu einer ausgeprägten Stoffwechsellage. [59]

Da die Auswirkungen und Risiken des Sports für den Diabetiker bekannt sind, können geschulte Diabetiker ohne Gefahr Sport treiben.

So gewann zum Beispiel der Schwimmer Gary Hall, Typ-I-Diabetiker, 2000 in Sydney die olympische Goldmedaille über 50 m Freistil. [60]

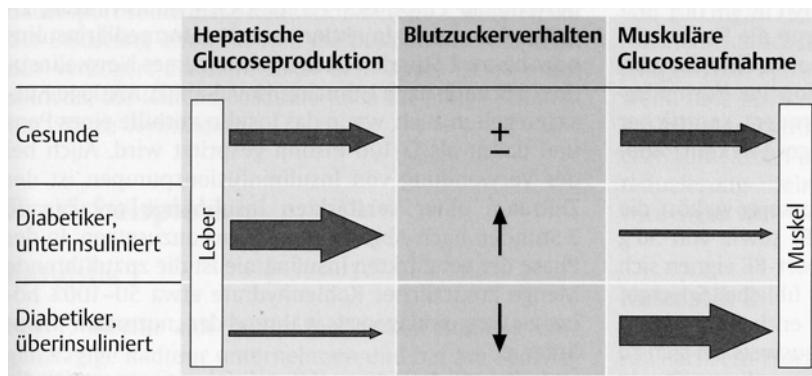


Abb.21: Bilanz der Veränderungen der hepatischen Glucoseproduktion und der muskulären Glucoseaufnahme bei körperlicher Arbeit bei Gesunden und bei Typ-I Diabetikern

### 6.3. Alkohol

Alkoholische Getränke enthalten oft schnell resorbierbare Kohlenhydrate. Die Glukose oder Fruktose im Wein und die Maltose im Bier können bei übermäßigem Alkoholkonsum schnell zu einer Hyperglykämie führen. Andererseits hemmt Alkohol die Neusynthese von Glukose in der Leber. Trotz der Ausschüttung von Glukagon kann keine Glukose gebildet werden. Deshalb kann es nach dem Genuss von Alkohol, auch beim Gesunden, zu Hypoglykämien kommen. Die blutzuckersenkende Wirkung des Alkohols zeigt sich schon bei einem Blutalkoholspiegel von 0,45 Promille, da die Leber durch den Alkoholabbau überlastet ist.

Die Wirkung des alkoholischen Getränks ist von seiner Zusammensetzung abhängig.

#### 6.3.1. Verschiedene Alkoholische Getränke

Bei Weinen variiert der Alkoholgehalt zwischen 7 und 16% und der Zuckergehalt zwischen 0,4 und 30%. Je nachdem wie viel Alkohol und Zucker der Wein enthält hebt oder senkt er den Blutzucker.

Bier enthält Malzzucker, der in gelöster Form schnell resorbiert werden kann. Mit einem Alkoholgehalt zwischen 4 und 5,5% und einem Kohlenhydratgehalt von 4 bis 9,5% ist Bier ein großer Energieträger. In geringen Mengen muss Bier nicht berechnet werden. In größeren Mengen getrunken kann es allerdings zu starken Hyperglykämien führen.

Branntweine enthalten keine Kohlenhydrate, aber zwischen 32 und 56% Alkohol. Das Trinken von purem Branntwein führt zu erheblichen Hypoglykämien. Durch das Mischen mit zuckerhaltigen Getränken kann dies allerdings vermieden werden.

Da die verschiedenen Wirkungsweisen des Alkohols bekannt sind, gilt kein generelles Alkoholverbot für Diabetiker. Der übermäßige Genuss, der auch bei Nicht-Diabetikern zu eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit bis hin zu Verwirrung und Desorientierung führen kann, ist für den Diabetiker besonders gefährlich, da er im alkoholisierten Zustand Hyper- oder Hypoglykämien nicht entsprechend entgegenwirken kann. [61]

### 6.3.2. Versuch zur Wirkung von Alkohol

Bei einem Versuch wurde von mir die Wirkung von Bier (5,3% vol), süßem Wein (15,2% vol) und trockenem Sekt (11% vol) auf den Blutzucker untersucht. Hierzu wurde der Blutzuckerspiegel bei sechzehn Diabetikern und sechs Gesunden nach dem Trinken von etwa 20g Alkohol beobachtet. Blutzuckerwerte wurden vor dem Trinken, nach eineinhalb Stunden, nach drei Stunden und am nächsten Morgen etwa 12 Stunden danach bestimmt. 20g Alkohol entsprechen etwa 0,33 l Bier, 025 l Wein und der gleichen Menge an Sekt. Während des Tests wurde weder gegessen noch Insulin gespritzt. Die Werte, die im Vergleich mit denen der gesunden Versuchsteilnehmer höher ausfallen, ergeben sich dadurch, dass nicht alle Diabetiker, die am Versuch teilnahmen eine gute Blutzuckereinstellung hatten. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Alkoholmengen gering waren und sich so keine extremen Veränderungen der Blutzuckerwerte ergaben. Bei den Nicht-Diabetikern veränderte sich der Blutzucker, unabhängig von dem Getränk, wenig und lag im Durchschnitt bei etwa 80 mg/dl und am nächsten Morgen bei 92 mg/dl.

Durchschnittlicher Blutzuckerwert in mg/dl	Vor Alkoholaufnahme	1 ½ Std danach	3 Std danach	12 Std danach
Nicht-Diabetiker (Gruppe 1)	85	84	78	92
Diabetiker	119	130	122	128
Diabetiker / Bier (Gruppe 2)	111	134	128	134
Diabetiker / Wein (Gruppe 3)	106	136	122	126
Diabetiker / Sekt (Gruppe 4)	140	120	115	127

*Tabelle 3: durchschnittliche Blutzuckerwerte der verschiedenen Testgruppen*

An Hand der Tabelle wird deutlich, dass die Veränderungen des Blutzuckerwertes durchschnittlich nicht groß waren. Wenn man jedoch die einzelnen Getränke betrachtet, kann man Unterschiede in der Wirkung der alkoholischen Getränke erkennen.

Bei Gruppe 2, den Biertrinkern, fand ein Anstieg des Blutzuckers von 111 auf 134 mg/dl statt, was auf eine schnelle Resorption des Malzzuckers schließen lässt. Bis zur

nächsten Messung und der Messung am nächsten Morgen blieb der Blutzuckerspiegel etwa konstant. Der Alkohol hatte wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Blutzucker.

Noch deutlicher wird die blutzuckererhöhende Wirkung zuckerhaltiger Getränke mit Alkohol am Beispiel des süßen Weines. Der durchschnittliche Blutzuckerwert bei Gruppe 3, den Weintrinkern, stieg innerhalb der ersten eineinhalb Stunden nach dem Trinken von 106 auf 136 mg/dl an. Der Zucker im Wein wurde, wie beim Bier, schnell resorbiert. Drei Stunden danach und am nächsten Morgen lag der Wert etwa gleich bei 124mg/dl. Das leichte Absinken der Blutzuckerwerte lässt sich durch die Wirkung des Alkohols erklären.

Mit Hilfe von Gruppe 4, den Sekttrinkern, kann die blutzuckersenkende Wirkung von Alkohol beobachtet werden. Der trockene Sekt enthält fast keinen Zucker. Der durchschnittliche Blutzuckerwert sank nach dem Trinken von 140 auf 120 und dann auf 115 mg/dl ab. Zum Morgen hin stieg der Blutzucker auf 127 mg/dl wieder leicht an. Der Abfall des Blutzuckers ist auf die gehemmte Glukoseausschüttung der Leber zurückzuführen. Den Anstieg zum Morgen hin könnte man mit der geringeren Insulinwirkung in den frühen Morgenstunden erklären.

Die Theorie über die verschiedenen Wirkweisen hat sich durch den Versuch bestätigt.

## **7. Fazit**

Die Behandlung des Diabetes hat im letzten Jahrhundert große Fortschritte gemacht. Die Entdeckung des Insulins und seine Verwendung in der Diabetestherapie haben Millionen Diabetikern das Leben gerettet. Durch die Entwicklung von Blutzuckermessgeräten und die verbesserten Herstellungsverfahren des Insulins kann die einst tödliche Krankheit gut therapiert werden. Die konventionelle Therapie, die in den Anfängen der Diabetestherapie angewandt wurde, ist heute längst überholt. Die intensivierete Insulintherapie und die Therapie mit einer Pumpe bieten dem Diabetiker eine wesentlich höhere Lebensqualität. Die Pumpentherapie hat zusätzlich die Vorteile, dass mit ihr der basale Insulinbedarf optimal gedeckt ist und die lästigen Insulininjektionen wegfallen. Dafür muss man die Pumpe aber immer am Körper tragen.

Das Wichtigste an jeder Therapie ist die Schulung des Diabetikers. Damit er mit jeder Situation zurecht kommt, muss er wissen, wie sein Körper auf bestimmte Situationen reagiert. Ein gut geschulter Diabetiker kann nahezu alles tun, sei es normale Speisen es-

sen, Alkohol - allerdings in Maßen - trinken oder sogar Extremsport betreiben, was noch vor fünfzig Jahren ausgeschlossen war. Allerdings nützt eine gute Schulung nichts ohne die Motivation des Patienten. Nur durch regelmäßige Blutzuckerkontrollen und die Verabreichung von Insulin können eine gute Stoffwechseleinstellung gewährleistet werden und Folgeschäden verhindert werden.

Nicht alle Forschungsbereiche sind meiner Meinung nach erfolgversprechend.

Das inhalative Insulin bringt meines Erachtens keine große Verbesserung mit sich. Die basale Insulingabe müsste trotzdem noch durch eine Injektion erfolgen und die Anwendung des Gerätes ist sehr umständlich.

Ob die Transplantation von Inselzellen aus embryonalen Stammzellen in Zukunft dem Diabetiker Heilung verschaffen wird ist mehr als unsicher. Sollten die Probleme, die im Moment bei der Differenzierung der Stammzellen auftreten, gelöst werden, bleibt immer noch der ethische Faktor der den Einsatz dieser Stammzellen verhindern könnte.

Die Zukunft kann aber auch große Möglichkeiten für die Diabetestherapie bieten.

In absehbarer Zeit könnten künstliche Beta-Zellen entwickelt werden, wenn das Problem mit dem integrierten Glukosesensor gelöst werden kann.

Eine unbegrenzte Vermehrung von eigenen adulten Stammzellen in vitro und deren Differenzierung in Beta-Zellen könnte in Zukunft die Patienten von einer bisher lebenslangen, unheilbaren Krankheit heilen. Allerdings befinden sich diese Therapieansätze noch in einem sehr frühen Forschungsstadium.

## II. Literaturverzeichnis

- Austenat, E., Williams, G., Pickup, J.C.: Praxisbuch Diabetes mellitus, übertr. Siemen, Peter, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 1993
- Berger, M., Jörgens, V.: Praxis der Insulintherapie, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2001
- Disetronic: Begleitbroschüre zum Schulungsprogramm Insulinpumpen-Therapie, Disetronic Medical Systems GmbH, Mannheim 2004
- Federlin, Konrad: Die Insulintherapie im Wandel: Von injizierten zum inhalativen Hormon, 8 wissenschaftliche Beiträge, Pfizer Verlag
- Hürter, Peter: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1997
- Lilly: Das erste Analog-Insulin ist da, Lilly Deutschland GmbH, Gießen
- Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U.: Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003
- Mehnert, H., Standl, E.: Das große TRIAS-Handbuch für Diabetiker, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2001
- MiniMed: Continuierliches Glucose Monitoring System, MiniMed GmbH, Mainz 1999
- Päth, G., Seufert, J.: Zelltherapeutische Strategien für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg.100, Heft 23, 6. Juni 2003, B 1328- B 1332
- Roche: Accu-Chek Dialog, Das Magazin für Menschen mit Diabetes, JG 3:2004, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim 2004
- Schatz, H.: Diabetologie kompakt, Grundlagen und Praxis, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 2001
- Scherbaum, W.A.: Pschyrembel® Wörterbuch Diabetologie, Walter de Gruyter Verlag, Berlin 2003
- Stibitz, I.: Diabetes heute, Referat anlässlich einer Tagung des Deutschen Diabetiker Bundes, Landesverband Bayern, Langwieder See 2004
- Thermann, P.: Offene Türen für Glukose, Referat am Diabetikertag, Schweinfurt, 2001
- Thurm, U.: Insulinpumpenfibel, oder... bei dir piept's ja, 3. Auflage, Disetronic Medical Systems GmbH, Sulzbach 1999

Use, G.: Diabetes-Therapie heute, Hoechst Pharma Deutschland, Frankfurt  
am Main 1994

<http://www.hobbythek.de/dyn/11115.phtml>

### III. Textstellenverzeichnis

1. Stibitz, I.
2. Scherbaum, W.A., S. 80
3. <http://www.hobbythek.de/dyn/11115.phtml>
4. Scherbaum, W.A., S. 80-82
5. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 804
6. Scherbaum, W.A., S. 45
7. Hürter, P., S. 41
8. Scherbaum, W.A., S. 125
9. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 45
10. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 53
11. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 45, 46
12. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 48
13. Scherbaum, W.A., S. 125
14. Scherbaum, W.A., S. 46
15. Scherbaum, W.A., S. 221
16. Scherbaum, W.A., S. 15
17. Scherbaum, W.A., S. 83
18. Scherbaum, W.A., S. 46
19. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 262
20. Mehnert, H., Standel, E., S. 182
21. Austenat, E., Williams, G., Pickup, J.C., S. 81
22. Mehnert, H., Standel, E., S. 181
23. Scherbaum, W.A., S. 70
24. Thermann, P.
25. Austenat, E., Williams, G., Pickup, J.C., S. 129 f
26. Austenat, E., Williams, G., Pickup, J.C., S. 118
27. Austenat, E., Williams, G., Pickup, J.C., S. 142
28. Schatz, H., S. 251 f
29. Mehnert, H., Standel, E., S. 121 f
30. Mehnert, H., Standel, E., S. 123
31. Schatz, H., S. 23
32. Hürter, P., S. 100

33. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 248
34. Hürter, P., S. 101
35. Schatz, H., S. 84
36. Hürter, P., S. 102
37. Hürter, P., S. 103
38. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 244
39. Hürter, P., S. 103
40. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 244
41. Hürter, P., S. 259 f
42. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 252
43. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 254
44. Mehnert, H., Standel, E., S. 188
45. Thurm, U., S. 44
46. Federlin, K., S. 71 f
47. Berger, M., Jörgens, V., S. 118
48. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 287
49. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 290
50. Schatz, H., S. 92
51. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 290
52. Schatz, H., S. 96
53. Päth, G., Seufert, J., B 1328- 1332
54. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 166
55. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 290
56. Schatz, H., S. 292
57. Schatz, H., S. 294
58. Schatz, H., S. 296
59. Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 364
60. Schatz, H., S. 292
61. Hürter, P., S. 141 f

IV. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Scherbaum, W.A., S. 81
- Abb. 2: Roche, S. 22
- Abb. 3: Hürter, P., S. 41
- Abb. 4: Scherbaum, W.A., S. 128
- Abb. 5: Scherbaum, W.A., S. 125
- Abb. 6: Scherbaum, W.A., S. 46
- Abb. 7: Foto Mohr
- Abb. 8: Berger, M., Jörgens, V., S. 56
- Abb. 9: Lilly, S. 6
- Abb. 10: Lilly, S. 6
- Abb. 11: Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 246
- Abb. 12: Use, G, 7.7
- Abb. 13: Disetronic, S. 4
- Abb. 14: Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 253
- Abb. 15: Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 254
- Abb. 16: Thurm, U., S. 18
- Abb. 17: Thurm, U., S. 39
- Abb. 18: Federlin, K., S. 73
- Abb. 19: MiniMed, S. 1
- Abb. 20: Scherbaum, W.A., S. 117
- Abb.21: Mehnert, H., Standel, E., Usadel, K.H., Häring, H.U., S. 365
- 
- Tabelle 1: Päth, G., Seufert, J., B 1329
- Tabelle 2: Mohr, L.
- Tabelle 3: Mohr, L.

**V. Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die Facharbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und nur die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen und Hilfsmittel benützt habe.

Bergheinfeld, den 28.01.2005

.....  
(Unterschrift des Kollegiaten)

Schriftl. Leistung: \_\_\_\_\_

Mündl. Leistung: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Kursleiter