

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Inseltransplantation als
Therapieoption bei Diabetes
mellitus Typ 1: Für wen, mit
welchem Ziel, mit welchem Erfolg?**

Ludwig B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (2), 5-9

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Inseltransplantation als Therapieoption bei Diabetes mellitus Typ 1: Für wen, mit welchem Ziel, mit welchem Erfolg?

B. Ludwig

Kurzfassung: Die Inseltransplantation hat sich als Behandlungsoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 etabliert. In den meisten Zentren wird die Indikation gestellt, wenn konventionelle Therapiemethoden versagen und Patienten durch eine hochlabile Stoffwechsellage und rezidivierende Hypoglykämien gefährdet sind. Hintergrund für diese strikte Indikationsstellung ist die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression und der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen.

Durch die Wiederherstellung einer endogenen Insulinsekretion kommt es zu einer zuverlässigen Stabilisierung des Blutzuckerprofils, Vermeidung von Hypoglykämien und Verhinderung bzw. Sta-

bilisierung von Spätkomplikationen. Damit einher geht eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Das Erreichen einer kompletten Insulinunabhängigkeit ist dabei nicht vorrangiges Therapieziel.

Schlüsselwörter: Langerhans-Inseln, Diabetes, Transplantation, Glykämiekontrolle, Immunsuppression

Abstract: Islet Transplantation as a Treatment Option for Patients with Type-1 Diabetes Mellitus: Indication, Intention, and Outcome. Islet transplantation has evolved into a viable treatment option for patients with type-1 di-

abetes mellitus. However, due to the requirement for chronic immunosuppression and the critical lack for donor organs, only selected patients with unstable metabolic control and repeated severe hypoglycaemia are eligible.

The primary goal of this therapeutic option represents enhanced metabolic control, prevention of severe complications, and significant improvement of quality of life rather than complete insulin independency. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 5–9.**

Key words: islets of Langerhans, diabetes, transplantation, glycemic control, immunosuppression

■ Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hat durch den Einsatz von Insulinanaloga und Insulinpumpentherapie sowie Glukosesensortechniken in den letzten Jahren so große Fortschritte gemacht, dass die Messlatte für alternative Therapiemethoden sehr hoch anzusetzen ist [1]. Der Nachteil dieser Therapie liegt im gehäuften Auftreten von Hypoglykämien, einer Körpergewichtszunahme und der Notwendigkeit häufiger Blutzuckerselbstkontrollen. Dadurch kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt werden [2]. Das entscheidende Kriterium aber für den Erfolg einer Diabetes-Therapie ist deren Potenzial, akute Komplikationen zu verhindern und Diabetes-assoziierte Spätfolgen zu minimieren [3]. Denn nach wie vor bleibt trotz einer enormen Prognoseverbesserung Diabetes die Hauptursache für terminales Nierenversagen [4, 5], Amputationen [6, 7] und Erblindung im Erwachsenenalter [8, 9].

Der Ersatz der durch einen Autoimmunprozess zerstörten Inseln des Pankreas, mit dem sich bei Diabetes mellitus Typ 1 ohne Insulininjektionen eine normale Stoffwechseleinstellung erzielen ließe, ist das Ziel der Betroffenen und der im Bereich Diabetes tätigen Ärzte und Wissenschaftler. Vielversprechende Forschungsansätze werden vor allem im Bereich der Stammzelltherapie [10, 11], der Gentherapie [12] und der Entwicklung eines so genannten „künstlichen Pankreas“ [13] verfolgt. Allerdings ist eine klinische Anwendung dieser Therapiemethoden bislang kleinen Studien vorbehalten

und überzeugende Erfolge stehen aus. Die einzigen, klinisch verfügbaren Methoden der Betazellersatztherapie stellen die Pankreasorgan- und die Inseltransplantation dar.

Die Erfolgsraten der vaskularisierten Pankreasorgantransplantation konnten durch technische Verbesserungen und moderne Immunsuppressionsprotokolle mit 1-Jahres-Pankreasfunktionsraten von 78–86 % je nach Empfängerkategorie deutlich verbessert werden [14]. Allerdings ist dieser große abdominalchirurgische Eingriff immer noch mit einer signifikanten Morbidität und höheren perioperativen Mortalität verbunden.

Im Gegensatz dazu kann die Inseltransplantation als minimalinvasiver Eingriff bezeichnet werden. Die Transplantation der Inselsuspension erfolgt intraportal entweder in Lokalanästhesie perkutan-transhepatisch oder über eine Minilaparotomie. Die verfahrensassozierten Komplikationsraten sind dabei minimal und die Erfolge hinsichtlich Inselfunktion haben sich durch den Einsatz neuer immunsuppressiver Protokolle und supportiver antiinflammatorischer Behandlung erheblich verbessert [15]. Die Rate für Insulinunabhängigkeit liegt nach 5 Jahren bei 50 % und ist damit der Pankreasorgantransplantation gleichwertig [16]. Die Inseltransplantatfunktion gemessen als C-Peptid-Positivität liegt nach 5 Jahren sogar bei 80 % [15].

Trotz dieser Erfolge gilt für beide Verfahren der Betazellersatztherapie eine sehr strenge Indikationsstellung. In den meisten Zentren wird die Indikation dann gestellt, wenn konventionelle Therapiemethoden versagen und Patienten durch eine hochlabile Stoffwechsellage und rezidivierende Hypoglykämien inakzeptabel oft und erheblich gefährdet sind. Die Ursache für diese strikte Indikationsstellung liegt in der Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression zur Kontrolle von Auto- und Alloimmunität. Weiterhin steht einem breiten Einsatz dieser Therapiemethoden der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen entgegen.

Eingelangt am 4. Oktober 2013; angenommen nach Revision am 26. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 8. April 2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Barbara Ludwig, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, D-01307 Dresden, Fetscherstraße 74; E-Mail: Barbara.Ludwig@uniklinikum-dresden.de

Tabelle 1: Ursachen für Stoffwechsellinstabilität und erschwerte therapeutische Führbarkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

- Lange Diabetesdauer
- Gestörte oder fehlende adrenerge/glukagonerge Gegenregulationsmechanismen
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung → abgeschwächte/aufgehobene sympatho-adrenale Gegenreaktion
- Autonome Neuropathie (Gastroparese, Resorptionsstörungen, Darmmotilitätsstörungen) → Schwierige Synchronisation von aufgenommenen Kohlenhydraten und Insulinwirkung
- Niedriger Insulinbedarf → kleine Ungenauigkeiten in der Kohlenhydrateinschätzung/Insulinkorrektur führen zu Insulinexzess

■ Indikationen für die Transplantation von Pankreasinseln bei Diabetes mellitus Typ 1

Die Diabetes-Behandlung hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht und zu einer deutlichen Prognoseverbesserung der Patienten geführt. Insofern liegt die Messlatte für jeden alternativen Therapieansatz hoch [17]. Die Hauptindikation zur Inseltransplantation stellt sich bei einer kleinen Gruppe von Typ-1-Diabetikern mit hochlabiler Stoffwechsellage und rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz optimalen Diabetes-Managements (in der Regel Insulinpumpentherapie unter engmaschiger, spezialisierter diabetologischer Betreuung) und Compliance. Eine ausgeprägte Stoffwechsellinstabilität betrifft Schätzungen zufolge nur etwa 3–5 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes in den hochindustrialisierten Ländern. Die häufigsten Ursachen für kritische metabolische Instabilität sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Weiterhin sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und vorangegangener Nierentransplantation, bei denen keine gleichzeitige Pankreastransplantation durchgeführt wurde (z. B. nach Nieren-Lebendspende), geeignete Kandidaten für eine Insel- nach Nierentransplantation. Der protektive Effekt der dadurch verbesserten Glykämie auf das Nierentransplantat ist klar belegt und die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression besteht ohnehin. Die Frage, ob Inseln oder das ganze Pankreas transplantiert werden soll, hängt im Wesentlichen vom perioperativen Risiko ab. Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes und koronarer Herzkrankheit sind wegen der hohen perioperativen Risiken im Allgemeinen keine Kandidaten für eine Pankreastransplantation, das wesentlich komplikationsärmere Verfahren der Inseltransplantation ist daher zu präferieren.

■ Das Verfahren der Inselisolation und -transplantation

Entsprechend den Regularien fast aller Transplantregionen weltweit werden Spender-Pankreata zunächst mit dem Ziel der Transplantation als vaskularisiertes Organ entnommen und nur bei Nichteignung für eine Ganz-Organtransplantation steht ein Pankreas für die Inselisolation und -transplantation zur Verfügung.

Das Pankreas wird zunächst von umgebendem Fett, Bindegewebe und Gefäßen unter subtiler Schonung des Parenchyms

befreit. Anschließend wird der Ductus pancreaticus mit einem Katheter intubiert und ein Enzymgemisch (Kollagenase und neutrale Protease) injiziert und das Organ bei einer Temperatur von 35 °C kontinuierlich verdaut. Unterstützt wird der Verdauungsprozess durch eine mechanische Gewebezerkleinerung. Das Pankreasgewebe wird zu immer kleineren Zellaggregaten verdaut, bis sich schließlich die Inseln aus dem Verband lösen. Nach Abschluss der Verdauungsphase wird das Produkt, bestehend aus freien Langerhans-Inseln und exokrinem Gewebe, in einem Zellprozessor über einen kontinuierlichen Dichtegradienten aufgereinigt. Am Ende des Prozesses stehen bei optimalem Verdauungsprozess Inseln mit einer Reinheit von 80–90 % zur Verfügung. Der gesamte Isolationsprozess nimmt von der Organpräparation bis zum Abschluss der Aufreinigung ca. 6 Stunden in Anspruch (Abb. 1). Nach Bestimmung der Inselausbeute und -reinheit erfolgt die Qualitätskontrolle der Präparation (Sterilität, Vitalität, Funktion).

Die Inselpräparation wird über einen in der Pfortader platzierten Katheter infundiert. Der Zugang erfolgt entweder mittels Computertomographie- (CT-) oder Ultraschall-gesteuerter, perkutaner transhepatischer Punktion der Pfortader oder chirurgisch über eine Minilaparotomie. Die Präparation wird langsam über 15–30 Minuten unter kontinuierlichem Monitoring des Pfortaderdrucks infundiert.

Das immunsuppressive Regime folgte zunächst dem im Jahr 2000 publizierten, so genannten Edmonton-Protokoll [18]. Danach erfolgen die Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (Daclizumab bzw. Basilixumab) und die Erhaltungstherapie mit einer Kombination aus Sirolimus und einer reduzierten Dosis des Calcineurininhibitors Tacrolimus. Mittlerweile wurden alternative Immunsuppressionsregime mit mono- oder polyklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten zur Induktionsimmunsuppression etabliert [15]. Auch die Dauerimmunsuppression mit Sirolimus und Tacrolimus wurde in den meisten Zentren aufgrund von häufigen Nebenwirkungen zugunsten einer Kombination von niedrig dosiertem Calcineurininhibitor und Mycophenolat-Mofetil verlassen. Weiterhin erfolgt in fast allen Zentren eine zusätzliche antiinflammatorische Behandlung in der Frühphase nach Transplantation mit TNF- α -Antagonisten (z. B. Etanercept).

Während bei der Pankreas-Organtransplantation akute Abstoßungsreaktionen eine häufige und gefürchtete Komplikation darstellen, ist die Rate an Rejektionen und deren Bedeutung bei der Inseltransplantation nicht sicher geklärt. Zum einen existiert kein spezifischer „Abstoßungsparameter“ und zum anderen kann man davon ausgehen, dass jeder immunologische Angriff so schnell zu einer Zerstörung der Miniorgane Inseln führt, dass ein Nachweis bzw. eine entsprechende Intervention kaum rechtzeitig erfolgen kann.

■ Vor- und Nachteile der Inseltransplantation

Die Inseltransplantation stellt ein minimalinvasives Verfahren dar und ist mit einer sehr geringen verfahrensassoziierten Komplikationsrate verbunden. In Anbetracht der häufigen Komorbiditäten der infrage kommenden langjährigen Diabetes-Patienten ist damit bereits ein Hauptvorteil der Me-

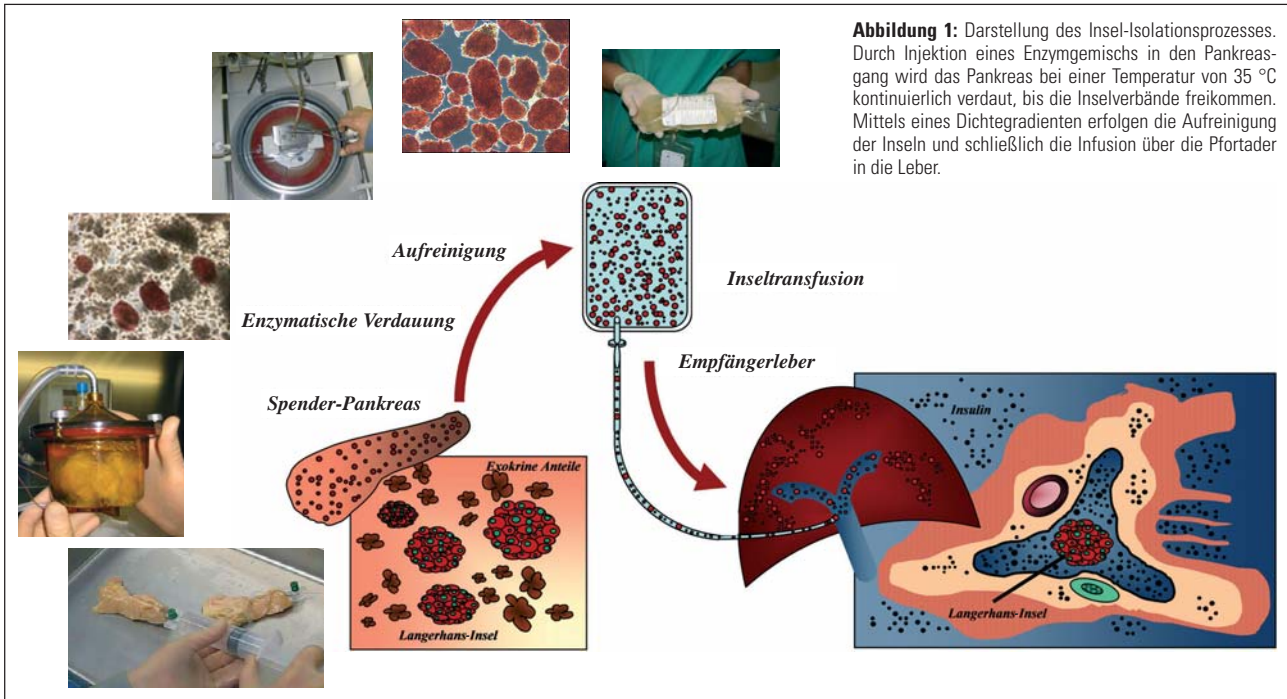


Abbildung 1: Darstellung des Insel-Isolationsprozesses. Durch Injektion eines Enzymgemischs in den Pankreasgang wird das Pankreas bei einer Temperatur von 35 °C kontinuierlich verdaut, bis die Inselverbände freikommen. Mittels eines Dichtegradienten erfolgen die Aufreinigung der Inseln und schließlich die Infusion über die Pfortader in die Leber.

thode beschrieben. Ein weiterer entscheidender Vorteil der Inseltransplantation liegt in ihrem positiven Effekt auf akute Komplikationen der Erkrankung und die Entwicklung bzw. Stabilisierung von Spätfolgen. Durch die Wiederherstellung einer zuverlässigen, endogenen glukoseregulierten Insulinsekretion kommt es zu einer Stabilisierung des Blutzuckerprofils und der Vermeidung von Hypoglykämien. Dieser Effekt ist unabhängig davon, ob die Patienten komplette Insulinunabhängigkeit erreichen oder eine zusätzliche exogene Insulingabe notwendig bleibt. Verantwortlich dafür scheint eine Rekonstitution der endogenen Hypoglykämie-Gegenregulationsmechanismen. Eigene Untersuchungen deuten darauf hin, dass durch C-Peptid-Positivität vor allem eine Wiederherstellung der glukagonergen und adrenergen Gegenregulation erreicht wird.

Neben einer guten metabolischen Kontrolle und Verhinderung akuter Stoffwechsellagen besteht das Ziel der Diabetes-Therapie in der Vermeidung bzw. Stabilisierung von Spätfolgen. Untersuchungen des kardiovaskulären Risikoprofils vor und nach Inseltransplantation zeigen eine deutliche Reduktion von Risikofaktoren durch eine Absenkung des HbA_{1c}, eine Reduktion des Serum-Cholesterins sowie eine verbesserte Blutdruckeinstellung [19]. Hinsichtlich der Nierenfunktion hatten frühere Studien eine a. e. medikamentenassoziierte diskrete Abnahme vermuten lassen [20], neuere Untersuchungen zeigen aber eine langfristige Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der Nierenfunktion bei transplantierten im Vergleich zu konventionell behandelten Patienten [21, 22]. Im Rahmen einer Cross-over-Studie am General Hospital in Vancouver wurden Patienten hinsichtlich Diabetes-assoziierten Spätfolgen unter konventioneller Insulintherapie und nach Inseltransplantation verglichen. Die beiden Gruppen wurden jeweils nach neuesten Therapiestandards intensiv diabetologisch betreut und mittlerweile über 10 Jahre nachbeobachtet. Zusammenfassend zeigte sich bei dieser prospektiven Studie ein sig-

nifikanter Vorteil der Inseltransplantation gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich Glykämiekontrolle (HbA_{1c} 6,7 ± 0,7 % versus 7,5 ± 0,9 %). Der Verlauf der Nierenfunktion zeigte ebenfalls bereits ab 2 Jahre nach Studienbeginn einen deutlichen Unterschied zugunsten der inseltransplantierten Patienten in Bezug auf die glomeruläre Filtrationsrate und Eiweißausscheidung. Auch die Ausbildung bzw. ein Progress von diabetischen Retinopathien konnte durch eine Transplantation verhindert oder verzögert werden. Die Untersuchung neuropathischer Veränderungen erfolgte mittels jährlicher Messung der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten. Hierbei ergab sich für die Gruppe der transplantierten Patienten nicht nur ein stabiler Befund, sondern sogar eine signifikante Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeiten beider Qualitäten. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte einen signifikanten Abfall der Nervenleitgeschwindigkeiten. Diese Studie ist die erste direkte Vergleichsstudie von intensivierter Insulintherapie und Inseltransplantation bei einer vergleichbaren Patientenkollektive über einen längeren Zeitraum.

Trotz aller genannten positiven Effekte einer Inseltransplantation auf die Glykämiekontrolle und Diabetes-assoziierte Spätfolgen sowie die enorme Verbesserung der individuellen Lebensqualität ist eine strikte Auswahl der Patienten und klare Beschreibung der Nachteile und Einschränkungen dieser Therapieoption notwendig. Entscheidend hierfür ist die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression. Die Verträglichkeit der verfügbaren Medikamente ist meist gut, dennoch besteht ein erhöhtes Risiko für potenziell gefährliche bakterielle, virale oder Pilzinfektionen sowie ein insgesamt erhöhtes Malignomrisiko. Eine engmaschige und spezialisierte Nachbetreuung der Patienten in einem Zentrum ist daher dringend geboten. Ein weiterer wichtiger Aspekt für die strenge Indikationsstellung ist der kritische Mangel an verfügbaren Spenderorganen, der derzeit zumindest in Deutschland Wartezeiten für eine Inseltransplantation von > 2 Jahren bedingt.

Das Hauptziel, welches mit der Therapieoption Inseltransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verfolgt werden sollte, ist nicht eine komplette Insulinunabhängigkeit, sondern eine gute Blutzuckerkontrolle und Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Dieses Ziel kann in 80–90 % aller Patienten erreicht werden, auch wenn geringe Dosen von exogenem Insulin gegeben werden müssen. Tatsächlich scheint eine frühzeitige, supportive, exogene Insulintherapie durch Vermeidung von metabolischem Stress der Betazellen sogar einen protektiven Effekt auf die Langzeit-Inselfunktion zu haben. Für die betroffenen Patienten spielt in der Regel die Frage nach kompletter Insulinunabhängigkeit ohnehin eine untergeordnete Rolle.

Zusammenfassend hat sich die Inseltransplantation erfolgreich als eine Therapieoption für kritisch instabile Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, insbesondere mit häufigen Hypoglykämien/Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen etabliert. Durch die Rekonstitution einer endogenen Insulinsekretion und adäquater Gegenregulationsmechanismen werden eine

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Was versteht man unter Inseltransplantation? Übertragung von isolierten Langerhans'schen Inseln aus der Bauchspeicheldrüse eines Organspenders.
- Wer kommt für eine Inseltransplantation infrage? Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und kompletter Insulindefizienz, die mit einer optimalen Insulintherapie, in der Regel Insulinpumpentherapie, nicht befriedigend zu behandeln sind und unter häufigen und schweren Hypoglykämien leiden.
- Wie erfolgt die Inselisolation und anschließende Transplantation? Die Langerhans'schen Inseln werden durch enzymatischen und mechanischen Verdau aus einem Spenderpankreas isoliert und anschließend durch Dichtezentrifugation aufgereinigt. Wenn eine Inselpräparation die strengen Qualitätskriterien hinsichtlich Vitalität, Quantität, Funktionalität, Reinheit und Sterilität erfüllt, werden die Inseln über einen perkutanen Zugang oder via Minilaparotomie intraportal injiziert.
- Welche immunsuppressive Therapie ist notwendig? Eine dauerhafte Immunsuppression ist zur Kontrolle von Auto- und Alloimmunität notwendig. Das immunsuppressive Regime ist in der Regel steroidfrei und umfasst neben der Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten oder Thymoglobulin eine duale Erhaltungstherapie mit Calcineurininhibitoren und mTOR-Inhibitor bzw. Mycophenolat Mofetil.
- Die eingesetzten Immunsuppressiva sind in der Regel gut tolerabel. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen ist aber eine strenge Auswahl der Patienten mit klarer Nutzen-Risiko-Abwägung zu fordern.
- Was sind die entscheidenden Therapieziele der Inseltransplantation? Primäres Therapieziel ist die Stabilisierung des Blutzuckers, die Vermeidung von Hypoglykämien und die Abwendung bzw. Stabilisierung Diabetes-assoziiierter Spätfolgen. Eine komplette Insulinunabhängigkeit ist nicht vordergründiges Therapieziel.

stabile Glykämiekontrolle und die zuverlässige Vermeidung von Hypoglykämien erreicht. Entscheidend für den Therapieerfolg sind ein sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiken und die gemeinsame Formulierung von Erwartungen und Therapiezielen von Arzt und Patient.

1. Welche Aussagen zur Inseltransplantation treffen zu?

- a) Inseltransplantation sollte die Standardtherapie für jeden Typ-1-Diabetiker sein.
- b) Inseltransplantation sollte einer speziellen Gruppe von Typ-1-Diabetikern vorbehalten bleiben.
- c) Inseltransplantation ist nur in Kombination mit einer Nierentransplantation denkbar.
- d) Eine vorangegangene Nierentransplantation schließt eine Inseltransplantation aus.
- e) Die Transplantation von Inseln nach Niere ist eine gängige Indikation.

2. Welche Aussagen zur therapeutischen Zielstellung einer Inseltransplantation sind richtig?

- a) Primäres Ziel einer Inseltransplantation ist die dauerhafte Insulinfreiheit.
- b) Oberstes Therapieziel ist die Stabilisierung des Blutzuckers.
- c) Ziel der Inseltransplantation ist die Progressprävention bzw. Verhinderung Diabetes-assoziiierter Komplikationen.
- d) Durch erfolgreiche Inseltransplantation werden kardiovaskuläre Risikofaktoren vermindert.

3. Welche der Aussagen zur Immunsuppression nach Inseltransplantation ist falsch?

- a) Ein Standardprotokoll für Inseltransplantation existiert derzeit nicht.
- b) Der Hauptbestandteil der Immunsuppression sind Steroide.
- c) Die Induktionstherapie ist überwiegend T-Zell-depletierend mit Thymoglobulin oder Alemtuzumab.
- d) Ein Bestandteil der Immunsuppression ist ein Calcineurininhibitor.

Lösung

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
2. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46: 271–86.
3. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616–24.
4. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 342–50.
5. American Diabetes Association. Position statement. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 79.
6. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
7. Wallaert JB, Nolan BW, Adams J, et al. The impact of diabetes on perioperative outcomes following lower-extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1317–23.

8. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002; 45: 1617–34.
9. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012; 26: 485–93.
10. Melton DA. Reversal of type 1 diabetes in mice. *N Engl J Med* 2006; 355: 89–90.
11. Chhabra P, Brayman KL. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2: 328–36.
12. Alam T, Wai P, Held D, et al. Correction of diabetic hyperglycemia and amelioration of metabolic anomalies by minicircle DNA mediated glucose-dependent hepatic insulin production. *PLoS One* 2013; 8: e67515.
13. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–33.
14. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 6–16.
15. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 1436–45.
16. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2012; 12: 1576–83.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
18. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–8.
19. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1129–36.
20. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1358–65.
21. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011; 91: 373–8.
22. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation* 2008; 86: 1762–6.

Dr. med. Barbara Ludwig

Geboren 1977. 1997–2004 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Leipzig und Bern, 2004 Approbation. 2012 Fachärztin für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetes. 2004–2006 Research Fellowship an der University of Wisconsin, Madison, USA. Seit 2006 Ärztin in Weiterbildung/Fachärztin Innere Medizin, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetes, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden. Hospitationen: 2009 Chirurgie Viscérale et Transplantation, Hôpitaux Universitaires de Genève, Schweiz, und 2010 Diabetes Research Institute, University of Miami, Miller School of Medicine. Seit 2008 Etablierung und Leitung des klinischen Inseltransplantationsprogramms Dresden sowie Leitung der Arbeitsgruppe experimentelle und klinische Inseltransplantation. Seit 2013 Councillor des International Pancreas and Islet Transplantation Association (IPITA) Council und Oberärztin, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden.



Richtige Lösungen: 1be; 2bcd; 3b

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)