

Orales Insulin zur präventiven Behandlung des Typ 1 Diabetes im asymptomatischen Frühstadium

Peter Achenbach

Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München

Zusammenfassung

Insulin ist bei Kindern, die Typ 1 Diabetes entwickeln, meist das erste Ziel der Autoimmunreaktion und gilt deshalb als aussichtsreicher Kandidat für eine Antigen-spezifische Immunmodulation zur präventiven Behandlung der Erkrankung. Weltweit wurden in klinischen Studien schon mehrere Hundert Kinder mit oralem Insulin in verschiedenen Dosierungen behandelt, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Zwei große Studien konnten insgesamt keinen präventiven Effekt mit täglich 7,5 mg oralem Insulin bei Beta-Zell-Autoantikörper-positiven Personen erzielen, obgleich eine verzögerte Diabetesentwicklung in Subgruppen beobachtet wurde. In einer Pilotstudie konnte mit täglich 67,5 mg oralem Insulin eine regulatorische Immunantwort gegen Insulin induziert werden. Der präventive Effekt von täglich 67,5 mg oralem Insulin auf die Diabetesentwicklung wird gegenwärtig geprüft; bei Beta-Zell-Autoantikörper-positiven Kindern mit einem asymptomatischen Frühstadium des Typ 1 Diabetes (Fr1da-Insulin-Intervention Studie) sowie bei Autoantikörper-negativen Kindern mit genetischem Risiko für Typ 1 Diabetes (POINT Studie).

Abstract

Insulin is usually the first target of the autoimmune response in children developing type 1 diabetes and is therefore considered a promising candidate for an antigen-specific immunomodulation for the preventive treatment of the disease. To date, several hundreds of children worldwide have been treated with oral insulin in clinical studies, in various doses and without adverse reactions. Two large studies could not achieve a preventive effect with 7.5 mg oral insulin daily in beta-cell autoantibody-positive individuals overall, although delayed diabetes development was observed in subgroups. In a pilot study, 67.5 mg oral insulin daily induced a regulatory immune response against insulin. The preventive effect of 67.5 mg oral insulin daily on diabetes development is currently under investigation; in beta-cell-autoantibody-positive children with an asymptomatic early stage of type 1 diabetes (Fr1da-Insulin-Intervention study) and in autoantibody-negative children with genetic risk for type 1 diabetes (POINT study).

Das Hormon Insulin ist ein Beta-Zell-spezifisches Autoantigen in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes [1]. Im Tiermodell der NOD (non obese diabetic) Maus konnte gezeigt werden, dass Insulin als das primäre Autoantigen fungiert, welches entscheidend ist für die Initiierung und die Progression der autoimmunen Zerstörung der Beta-Zellen [2]. Beim Menschen wurde in verschiedenen prospektiven Geburtskohorten-Studien übereinstimmend demonstriert, dass Autoimmunität gegen Insulin ein charakteristisches frühes Merkmal in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes bei Kindern ist [3-5]. Insulin-Autoantikörper (IAA) treten für gewöhnlich als erste Beta-Zell-Autoantikörper, allein oder in Kombination mit anderen Autoantikörpern, zu Beginn des Autoimmunprozesses im Blut von Kleinkindern auf [6-8]. Bei klinischer Manifestation der Erkrankung im Kindesalter sind die IAA fast immer nachweisbar [9], und auch Jahre nach Diabetesmanifestation bleibt Insulin ein Hauptziel der Autoimmunreaktion [10]. Ein frühes Auftreten von IAA mit hoher Bindungsaffinität für Insulin, bereits in den ersten Lebensjahren, ist insbesondere bei Kindern zu beobachten, die den HLA DR4-DQ8 Haplotyp als genetisches Merkmal aufweisen [11-14]. Diese Kinder entwickeln typischerweise im Verlauf Autoantikörper gegen weitere Beta-Zell-Antigene, zum Beispiel gegen das Enzym Glutamat

Decarboxylase (GAD), das Protein IA-2 und/oder den Kationen-Austauschtransporter Zink-Transporter-8 (ZnT8), und der Diabetes wird häufig innerhalb der darauffolgenden Jahre klinisch manifest [12-15]. Der Nachweis einer intensiven Autoimmunreaktion, gekennzeichnet durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen mehrere Beta-Zell-Antigene, ermöglicht die Diagnose eines asymptomatischen Frühstadiums des Typ 1 Diabetes, in dem die Kinder meist noch keine Auffälligkeiten im Blutzucker aufweisen [16, 17]. In Anbetracht der zentralen Rolle des Insulins in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes bei Kindern könnte durch eine Modulation/Regulation der Insulin-spezifischen Immunreaktion der Verlauf der Krankheitsentstehung verändert und bestenfalls die klinische Manifestation verhindert werden.

Antigen-basierte Immunmodulation

Die Applikation von körpereigenen Antigenen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wurde in Tiermodellen erfolgreich demonstriert [18]. Durch orale Gabe von Autoantigenen kann eine protektive Immunantwort induziert werden, die in der Lage ist, eine destruktive autoreaktive Immunantwort zu unterdrücken [19-21]. Dabei werden Antigen-Peptide über die Schleimhäute des Verdauungstraktes resorbiert und im Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) dem Immunsystem präsentiert. Das MALT dient sowohl dem Schutz des Körpers vor aufgenommenen Krankheitserregern als auch der Unterdrückung/Regulation von Immunreaktionen gegen nicht-pathogene Proteine. Das Konzept, die Schleimhaut-vermittelte Immuntoleranz zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu nutzen, basiert darauf, dass durch oral aufgenommene körpereigene Proteine/Autoantigene regulatorische T-Zellen im MALT induziert werden, die im Zielorgan eine Autoimmunreaktion gegen das entsprechende Protein sowie weitere lokale Autoimmunreaktionen (durch sogenannte Bystander-Suppression) unterdrücken [19-21]. In der Allergieforschung konnte kürzlich durch eine derartige Exposition mit oral aufgenommenem Erdnuss-Antigen beispielhaft eine erfolgreiche Reduktion der Inzidenz von Erdnuss-Allergie bei Kleinkindern mit einem Allergierisiko demonstriert werden [22].

Insulin-spezifische Immunmodulation

Eine Insulin-basierte Behandlung zur Beeinflussung des Immunsystems stellt eine attraktive und verfügbare Therapieoption beim Typ 1 Diabetes dar [23]. In präklinischen Studien konnte durch Verabreichung von Insulin über die Schleimhaut die Entstehung von autoimmunem Diabetes im Tiermodell verhindert werden [24-26], wobei die erfolgreiche Prävention jedoch nicht in jeder Studie reproduziert werden konnte [27]. In allen bisherigen humanen klinischen Studien mit Verabreichung von oralem oder intranasalem Insulin wurde die Sicherheit dieser Behandlungsform bestätigt [28-36]. Nach oraler Gabe von Insulin wird das Protein im Verdauungstrakt abgebaut und nicht in metabolisch-wirksamer Form resorbiert. Deshalb treten auch bei hohen Dosierungen von oralem Insulin keine Hypoglykämien auf. Zudem erbrachte eine Pilotstudie zur Primärprävention des Typ 1 Diabetes, die Pre-POINT Studie, ermutigende Ergebnisse [32]. In dieser Studie gelang es, eine sichere und effektive Dosis für orales Insulin zu identifizieren, mit der bei Kindern mit genetischem Risiko für Typ 1 Diabetes eine Insulin-spezifische, regulatorische Immunantwort induziert werden konnte. Die Induktion einer Schleimhaut-vermittelten Immuntoleranz gegen Insulin stellt gegenwärtig den vorrangigen Ansatz für eine Antigen-spezifische Therapie zur Prävention des Typ 1 Diabetes dar. Die Effektivität dieser Behandlungsform muss jedoch noch in klinischen Studien nachgewiesen werden.

Orales Insulin zur Prävention des Typ 1 Diabetes

Bisherige humane Studien zur Prävention des Typ 1 Diabetes durch Behandlung mit oralem Insulin variierten im Design hinsichtlich der verwendeten Dosierung sowie dem Erkrankungsstadium der Studienteilnehmer. Die verabreichten Dosierungen variierten von 1 mg bis zu 500 mg. Für keine dieser Dosierungen wurden unerwünschte Nebenwirkungen berichtet [28-33]. Insbesondere traten nach Gabe von oralem Insulin keine Hypoglykämien oder allergische Reaktionen auf. Die bisher jüngsten Studienteilnehmer waren Babys im Alter von 6 Monaten (NCT02547519).

Behandlung nach klinischer Manifestation

Erste Anwendungen einer Behandlung mit oralem Insulin bei Patienten mit neu-manifestiertem Typ 1 Diabetes zielten darauf ab, die Beta-Zell-Restfunktion zu erhalten (sogenannte Tertiärprävention) und dadurch die Regulation des Blutzuckers zu verbessern. Dosierungen von täglich 1 mg bis 10 mg orales Insulin als zusätzliche Behandlung neben einer subkutanen Insulintherapie erbrachten keine verbesserten Werte für C-Peptid, Insulinbedarf und HbA1c verglichen mit Placebo-behandelten Patienten [28-30]. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Behandlung mit oralem Insulin in den gewählten Dosierungen nicht in der Lage war, zu einem späten Zeitpunkt in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes einen Beta-Zell-protectiven Effekt zu entfalten.

Behandlung im asymptomatischen Frühstadium

DPT-1 Studie: täglich 7,5 mg orales Insulin. Die DPT-1 (Diabetes Prevention Trial – Type 1) Studie untersuchte erstmals die präventiven Effekte einer Behandlung mit oralem Insulin auf die Entstehung der Erkrankung bei Beta-Zell-Autoantikörper-positiven, nicht-diabetischen Verwandten von Patienten mit Typ 1 Diabetes [31]. Ziel der Studie war, die klinische Manifestation des Typ 1 Diabetes zu verhindern beziehungsweise zu verzögern (sogenannte Sekundärprävention). Es wurden 372 Verwandte im Alter von 3 bis 45 Jahren (medianes Alter 10,3 Jahre) und mit einem erwarteten 5-Jahres-Diabetesrisiko von 25-50% über einen medianen Zeitraum von 4,3 Jahren mit täglich 7,5 mg oralem Insulin oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war die Diagnose Typ 1 Diabetes. Für die gesamte Studienkohorte konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Diabetesentwicklung zwischen den Behandlungsgruppen mit oralem Insulin oder Placebo festgestellt werden; die jährliche Diabetesrate betrug 6,4% für Personen mit oralem Insulin und 8,2% für Personen mit Placebo (HR 0,764; P=0,189).

Eine Hypothesen-generierende Analyse bei einer Subgruppe von 263 Studienteilnehmern mit hohen IAA Spiegelern erbrachte jedoch Hinweise auf einen Behandlungserfolg: hier betrug die jährliche Diabetesrate 6,2% für die Gruppe mit oralem Insulin verglichen mit 10,4% für die Gruppe mit Placebo (HR 0,566; P=0,015). Im Durchschnitt entwickelten Personen mit oralem Insulin etwa 4,5 bis 5 Jahre verzögert einen klinisch manifesten Typ 1 Diabetes. Dieser Diabetes-protective Effekt einer Behandlung mit oralem Insulin war insbesondere bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren deutlich ausgeprägter als bei älteren Studienteilnehmern. Insgesamt nahmen an der DPT-1 Studie 44 Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren und 78 Kinder im Alter von 6 bis 8 Jahren teil und erhielten orales Insulin (n=55) oder Placebo (n=64) ohne behandlungsbedingte Nebenwirkungen.

In einer Verlaufsanalyse wurden 5 Jahre nach Beendigung der DPT-1 Studie die Teilnehmer erneut kontaktiert und hinsichtlich einer inzwischen erfolgten Diabetes-Diagnose befragt [37]. Personen ohne Diabetes wurden eingeladen, an einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) teilzunehmen und den HbA1c Wert bestimmen zu lassen. Ziel der Analyse war es, den Langzeit-Effekt der Behandlung mit oralem Insulin auf die Diabetesentstehung zu ermitteln sowie die Progressionsrate zur klinischen Erkrankung während und nach Beendigung der Intervention zu vergleichen. Von den 372 Studienteilnehmern manifestierten 97 während der Behandlungsphase mit Typ 1 Diabetes; und 75%

der verbliebenen 275 Personen wurden erfolgreich kontaktiert. Ein Typ 1 Diabetes wurde nach Beendigung der DPT-1 Studie bei weiteren 87 Teilnehmern diagnostiziert. In der Subgruppe der Personen mit hohen IAA Spiegeln bestand immer noch ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Diabetes-Diagnosen, mit insgesamt weniger Erkrankungen bei Personen mit oralem Insulin verglichen mit Placebo, allerdings war die jährliche Diabetesrate nach Beendigung der Behandlung bei Personen mit oralem Insulin auf das Niveau der Placebo-behandelten Personen angestiegen. Der verzögernde Effekt auf die Manifestation des Typ 1 Diabetes war also vor allem während der Gabe des oralen Insulins zu sehen und verschwand nach Absetzen der Therapie. Auch im Verlauf ergaben sich keine Hinweise auf behandlungsbedingte Nebenwirkungen.

TrialNet Oral Insulin Studie: täglich 7,5 mg orales Insulin. Um den in der DPT-1 Studie beobachteten Effekt von oralem Insulin im asymptomatischen Frühstadium des Typ 1 Diabetes in einer weiteren klinischen Studie zu validieren, wurde die TrialNet Oral Insulin Studie initiiert [33]. In dieser internationalen Studie wurden insgesamt 560 Angehörige von Personen mit Typ 1 Diabetes über einen medianen Zeitraum von 2,7 Jahren mit täglich 7,5 mg oralem Insulin oder einem Placebo behandelt. Die Studienteilnehmer waren 3 bis 45 Jahre alt und hatten erstgradige Verwandte mit Typ 1 Diabetes, oder sie waren 3 bis 20 Jahre alt und hatten zweit- oder drittgradige Verwandte mit Typ 1 Diabetes. Bei allen Personen waren mindestens zwei verschiedene Beta-Zell-Autoantikörper im Blut nachweisbar, darunter obligatorisch die IAA. Die Teilnehmer waren zu Beginn der Studie nicht-diabetisch und wiesen normale Werte im OGTT auf. Vor Beginn der Behandlung erfolgte eine Zuordnung der Teilnehmer in vier Untergruppen (Strata) basierend auf der Anzahl verschiedener Beta-Zell-Autoantikörper, den IAA Spiegeln sowie der Funktionsfähigkeit der Beta-Zellen im intravenösen Glukosetoleranztest (IVGTT).

Im Primärstratum mit 389 Teilnehmern unterschied sich die Anzahl der Diabetes-Diagnosen und der zeitliche Verlauf bis zur klinischen Manifestation nicht signifikant zwischen Personen mit oralem Insulin (58 erkrankt) und Personen mit Placebo (62 erkrankt); die jährliche Diabetesrate betrug 8,8% verglichen mit 10,2% (HR 0,87; P=0,21). Als Hauptergebnis der Studie wurde deshalb geschlussfolgert, dass orales Insulin in einer Dosierung von täglich 7,5 mg über 2,7 Jahre die Entwicklung des Typ 1 Diabetes nicht verzögern oder verhindern konnte.

Im Sekundärstratum 1 wurde dagegen eine signifikante Verzögerung der Diabetesentwicklung nachgewiesen. Die 55 Teilnehmer dieses Studienarms unterschieden sich hinsichtlich der Beta-Zell-Autoantikörper nicht vom Primärstratum, zeigten aber bereits zu Studienbeginn einen verringerten ersten Insulinpeak im IVGTT. In dieser Gruppe wurde im Studienverlauf bei 13 (orales Insulin) und 19 (Placebo) Personen ein Typ 1 Diabetes diagnostiziert; die jährliche Diabetesrate betrug 18,1% versus 34,1%, entsprechend einer 55%igen Risikoreduktion durch die Behandlung mit oralem Insulin (HR 0,45; P=0,006). Die Erkrankung trat bei Personen mit oralem Insulin im Vergleich zur Placebo-Gruppe etwa 31 Monate später auf (Median 24,3 versus 55,3 Monate). Dieses Ergebnis wurde von den Autoren der Studie als exploratorisch und Hypothesen-generierend eingestuft. Zudem ergab eine Per-Protokoll-Analyse, in der die Medikamenten-Compliance der Studienteilnehmer berücksichtigt wurde, dass bei 215 Teilnehmern, die über einen Zeitraum von zwei Jahren regelmäßig (>85% Compliance) das Studienmedikament eingenommen hatten, eine Behandlung mit oralem Insulin verglichen mit Placebo in einer signifikant verzögerten Entwicklung des Typ 1 Diabetes resultierte.

Fazit: Trotz eines insgesamt verfehlten Studienziels geben die Ergebnisse der TrialNet Oral Insulin Studie dennoch Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt des oralen Insulins, die darauf hoffen lassen, dass durch weitere Optimierung der Behandlung eine erfolgreiche Prävention möglich ist. Eine Ursache für den geringen Erfolg der DPT-1 und TrialNet Studien könnte in einer zu niedrig gewählten Dosierung des oralen Insulins (täglich 7,5 mg) liegen. Zudem wurde eine sehr heterogene

Studienkohorte (Kinder, Jugendliche und Erwachsene; medianes Alter 8,3 Jahre) mit dieser Dosierung behandelt. Bezogen auf das Körpergewicht erhielten die jüngsten Studienteilnehmer deshalb die vergleichsweise höchsten Dosen. Um die präventive Wirkung des oralen Insulins zu optimieren, könnten sowohl die Dosierung als auch der Zeitpunkt der Behandlung in der Krankheitsentwicklung und das Alter der Probanden eine wesentliche Rolle spielen.

Pre-POINT identifiziert eine immuneffektive Dosis

In der Pre-POINT (Primary Oral Insulin Trial) Studie wurde die Sicherheit und immunologische Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen des oralen Insulins geprüft [32]. Rekrutiert wurden Kinder im Alter von 2 bis 7 Jahren (medianes Alter 5,1 Jahre) mit einem hohen familiären und HLA-genetischen (HLA DR4-DQ8 obligatorisch) Erkrankungsrisiko für Typ-1-Diabetes. Alle Kinder waren Beta-Zell-Autoantikörper-negativ (sogenannte Primärprävention). Die Probanden wurden täglich mit oralem Insulin (n=15) oder Placebo (n=10) über eine Dauer von mindestens 3 bis maximal 18 Monaten behandelt. Im Studienverlauf erfolgte eine Dosissteigerung von 2,5 mg über 7,5 mg und 22,5 mg bis auf 67,5 mg orales Insulin. Jeder Dosisgruppe waren jeweils 6 Kinder zugeordnet; ein Teil der Kinder erhöhte nach 6 Monaten Behandlung einmal die Dosis. In keiner Dosisgruppe traten behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf; insbesondere keine Hypoglykämien oder allergische Reaktionen nach Verabreichung des oralen Insulins. Mit der höchsten Dosierung (67,5 mg) konnte bei 5 von 6 Kindern eine Immunantwort gegen Insulin induziert werden. Diese war gekennzeichnet durch humorale und/oder zelluläre Immunreaktionen gegen Insulin. Behandlungsinduzierte Insulin-reaktiven T-Lymphozyten wiesen eine erhöhte *Foxp3* Genexpression als Ausdruck einer regulatorischen Immunantwort auf.

Um die Ergebnisse der Pre-POINT Studie in einer jüngeren Altersgruppe zu validieren, wurden 44 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren in eine weitere Placebo-kontrollierte doppelblinde klinische Studie rekrutiert: die Pre-POINT-early Studie (NCT02547519). Alle teilnehmenden Kinder hatten einen erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes und wiesen ein HLA-genetisches Erkrankungsrisiko auf (HLA DR4-DQ8 obligatorisch). Die Behandlung mit oralem Insulin erfolgte mit täglich 7,5 mg für 3 Monate, gefolgt von täglich 22,5 mg für weitere 3 Monate, gefolgt von täglich 67,5 mg für abschließende 6 Monate. Die Ergebnisse der Studie werden im Sommer 2018 vorliegen.

Eine große Primärpräventionsstudie, die POInT (Primary Oral Insulin Trial; NCT03364868) Studie, ist im Januar 2018 gestartet (siehe Beitrag von Ziegler et al.). In dieser Studie werden Kinder mit einem erhöhten genetischen Risiko für Typ 1 Diabetes im Alter von 4 bis 7 Monaten in zwei Behandlungsgruppen randomisiert (täglich 67,5 mg nach Dosissteigerung versus Placebo). Die Behandlung erfolgt bis zum dritten Geburtstag; dann folgen regelmäßige Nachuntersuchungen, maximal bis zum Alter von 7,5 Jahren. Primärer Endpunkt ist die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes im Frühstadium. Die POInT-Studie wird erstmals Aussagen darüber treffen können, ob die Behandlung mit oralem Insulin das Auftreten von Beta-Zell-Autoimmunität und Typ 1 Diabetes verhindern oder verzögern kann.

Hochdosiertes orales Insulin im asymptomatischen Frühstadium

Fr1da-Insulin-Interventions-Studie: täglich 67,5 mg orales Insulin. Die Fr1da-Insulin-Interventions-Studie ist eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-II klinische Studie (NCT02620072). Rekrutiert werden Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren mit einem Frühstadium des Typ 1 Diabetes (Vorliegen von multiplen Beta-Zell-Autoantikörpern) und normalen Werten im OGTT (Stadium 1). Ziel der Studie ist, durch Behandlung mit oralem Insulin im Stadium 1 eine Insulin-spezifische regulatorische Immunantwort zu induzieren und dadurch das Auftreten von Dysglykämie (Stadium 2) und klinisch manifesten Typ 1 Diabetes (Stadium 3) zu verhindern beziehungsweise zu verzögern. Die

Behandlung mit oralem Insulin erfolgt mit täglich 7,5 mg für 3 Monate, gefolgt von täglich 67,5 mg für 9 Monate. Danach folgen regelmäßige Nachuntersuchungen. Die Studienteilnehmer werden vorrangig durch bevölkerungsweites Screening im Rahmen der Fr1da-Studie [38] (siehe Beitrag von Winkler et al.) und der Fr1dolin-Studie (siehe Beitrag von Böttcher et al.) rekrutiert. Im Gegensatz zu bisherigen Präventionsstudien [31, 33] hat die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer keinen Verwandten mit Typ 1 Diabetes. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu bisherigen Präventionsstudien bei Beta-Zell-Autoantikörper-positiven Personen: die Fr1da-Insulin-Interventions-Studie verwendet erstmals die in der Pre-POINT Studie identifizierte immuneffektive Dosis von täglich 67,5 mg oralem Insulin. Aktuell nehmen 115 Kinder (Stand April 2018) an der Fr1da-Insulin-Interventions-Studie teil. Insgesamt sollen 220 Teilnehmer rekrutiert werden (Informationen unter www.typ1diabetes-verhindern.de).

Fazit für die Praxis

Insulin ist ein wichtiger Autoantigen in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes bei Kindern.

Insulin-spezifische Autoimmunität tritt bei genetisch prädisponierten Kindern in den ersten Lebensjahren auf, gefolgt von Autoimmunreaktionen gegen weitere Beta-Zell-Autoantigene bis zur klinischen Manifestation des Typ 1 Diabetes.

Durch eine Modulation/Regulation der Insulin-spezifischen Immunreaktion könnte der Verlauf der Krankheitsentstehung verändert und bestenfalls die klinische Manifestation verhindert werden.

Die präventive Behandlung mit oralem Insulin ist sicher; bisher wurden keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen beschrieben.

Täglich 67,5 mg orales Insulin wurde als immuneffiziente Dosierung identifiziert, mit der eine Insulin-spezifische regulatorische Immunantwort induziert werden konnte.

Hochdosiertes orales Insulin wird gegenwärtig in klinischen Studien zur präventiven Behandlung des Typ 1 Diabetes bei Kindern im asymptomatischen Frühstadium (Fr1da-Insulin-Interventions-Studie) sowie bei Kleinkindern mit erhöhtem genetischem Risiko (POInT-Studie) angewandt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Achenbach

Institut für Diabetesforschung

Helmholtz Zentrum München

Heidemannstr. 1

80939 München

peter.achenbach@helmholtz-muenchen.de

Interessenkonflikt. P. Achenbach gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG (2005) Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 54 Suppl 2: S25-31
- [2] Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, et al. (2005) Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 435: 220-223
- [3] Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E (1999) Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 48: 460-468
- [4] Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, et al. (2002) Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87: 4572-4579
- [5] Yu L, Robles DT, Abiru N, et al. (2000) Early expression of antiinsulin autoantibodies of humans and the NOD mouse: evidence for early determination of subsequent diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 1701-1706
- [6] Ziegler AG, Bonifacio E, Group B-BS (2012) Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 55: 1937-1943
- [7] Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, et al. (2012) Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 55: 1926-1936
- [8] Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. (2015) The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 58: 980-987
- [9] Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, et al. (1988) Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes care* 11: 736-739
- [10] Kent SC, Chen Y, Bregoli L, et al. (2005) Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature* 435: 224-228
- [11] Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E (2004) Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *The Journal of clinical investigation* 114: 589-597
- [12] Colman PG, Steele C, Couper JJ, et al. (2000) Islet autoimmunity in infants with a Type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 43: 203-209
- [13] Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen AM, et al. (2001) The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86: 4782-4788
- [14] Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. (2004) Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89: 3896-3902
- [15] Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, et al. (2009) Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* 52: 1881-1888
- [16] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. (2013) Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama* 309: 2473-2479
- [17] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. (2015) Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care* 38: 1964-1974
- [18] Harrison LC, Hafler DA (2000) Antigen-specific therapy for autoimmune disease. *Current opinion in immunology* 12: 704-711
- [19] Weiner HL (1997) Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunology today* 18: 335-343
- [20] Mayer L, Shao L (2004) Therapeutic potential of oral tolerance. *Nature reviews Immunology* 4: 407-419
- [21] Faria AM, Weiner HL (2005) Oral tolerance. *Immunological reviews* 206: 232-259

- [22] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. (2015) Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine* 372: 803-813
- [23] Gottlieb PA, Eisenbarth GS (2002) Insulin-specific tolerance in diabetes. *Clinical immunology* 102: 2-11
- [24] Zhang ZJ, Davidson L, Eisenbarth G, Weiner HL (1991) Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88: 10252-10256
- [25] Bergerot I, Fabien N, Maguer V, Thivolet C (1994) Oral administration of human insulin to NOD mice generates CD4+ T cells that suppress adoptive transfer of diabetes. *Journal of autoimmunity* 7: 655-663
- [26] Harrison LC, Dempsey-Collier M, Kramer DR, Takahashi K (1996) Aerosol insulin induces regulatory CD8 gamma delta T cells that prevent murine insulin-dependent diabetes. *The Journal of experimental medicine* 184: 2167-2174
- [27] Pham MN, Gibson C, Ryden AK, et al. (2016) Oral insulin (human, murine, or porcine) does not prevent diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Clinical immunology* 164: 28-33
- [28] Chaillous L, Lefevre H, Thivolet C, et al. (2000) Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabetes Insuline Orale group. Lancet* 356: 545-549
- [29] Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, et al. (2000) No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). *IMDIAB Group. Diabetologia* 43: 1000-1004
- [30] Ergun-Longmire B, Marker J, Zeidler A, et al. (2004) Oral insulin therapy to prevent progression of immune-mediated (type 1) diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1029: 260-277
- [31] Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. (2005) Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes care* 28: 1068-1076
- [32] Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. (2015) Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama* 313: 1541-1549
- [33] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study G, Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ (2017) Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 318: 1891-1902
- [34] Kupila A, Sipila J, Keskinen P, et al. (2003) Intranasally administered insulin intended for prevention of type 1 diabetes--a safety study in healthy adults. *Diabetes/metabolism research and reviews* 19: 415-420
- [35] Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. (2004) Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes care* 27: 2348-2355
- [36] Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. (2008) Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372: 1746-1755
- [37] Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlrig H, et al. (2011) Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes care* 34: 1585-1590
- [38] Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. (2016) Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ open* 6: e011144