Prädiabetes bei Zystischer Fibrose

Basalinsulingabe in dieser Phase schon sinnvoll?

Mininuci L, Haupt M, Casciaro R et al. Slow-release insulin in cystic fibrosis patients with glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Pediatric Diabetes* 2012;13:197–202.

Fragestellung: Die Studie wurde geplant um zu überprüfen, ob Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) und gestörter Glukosetoleranz von einer niedrig dosierten Glargingabe bezüglich ihres Ernährungszustandes, ihres HbA_{1c} und ihrer Lungenfunktion profitieren können.

Hintergrund: Der mit einer CF assoziierter Diabetes ist eine wesentliche Komplikation jugendlicher und junger erwachsener CF-Patienten. Typischerweise folgt er einer mehr oder weniger langen Phase einer gestörten Glukosetoleranz. Ein CF-Diabetes kann nicht nur den Ernährungsstatus, sondern auch die Lungenfunktion verschlechtern. Zudem kann er eine Häufung von pulmonalen Infektionen zu Folge haben, wenn er nicht rechtzeitig entdeckt und der Patient behandelt wird. In den letzten Jahren haben sich jedoch die Mortalitäts- und Morbiditätskurven von CF-Patienten mit und ohne Diabetes weitgehend angeglichen. Sicherlich liegt dies auch an einem rigorosen Screening so wie der frühen Therapieeinleitung. Allerdings ist wenig darüber bekannt, ob eine Insulintherapie schon im prädiabetischen Stadium wirkt. Gerade deshalb wurde die hier vorgestellte randomisierte Studie realisiert.

Patienten und Methodik: 39 Patienten wurden in italienischen CF-Zentren, wo bei allen CF-Betroffenen ab dem 10. Lebensjahr jährlich routinemäßig orale Glukosetoleranztests (oGTTs) unternommen wurden, randomisiert. Dafür erhielt ein Teil der Patienten einmal täglich eine s.c. Injektion von 0.1 IE/kgKG Insulin-glargin. Falls innerhalb der ersten drei Therapiemonate

keine Hypoglykämien auftraten, wurde die Dosis auf 0,15 IE/kgKG gesteigert. Der andere Patientenanteil führte die übliche CF-Therapie fort (Kontrollgruppe). Es fanden Schulungen zur Injektionstechnik, Hypoglykämien und zur Blutglukosemessung statt. Die Studiendauer betrug 18 Monate. Primäres Zielkriterium war der Ernährungszustand (gemessen als BMI-Z-Score). Die metabolische Kontrolle (HbA_{1c}) sowie die Lungenfunktion (FEV₁) waren sekundäre Endpunkte.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 39 Patienten im Alter von 22 Jahren, die sich bezüglich ihres HbA_{1c}, ihres BMI und ihrer Lungenfunktion zu Beginn der Studie nicht signifikant unterschieden, einbezogen. Davon konnten 34 Patienten analysiert werden, von denen 18 Glargin erhielten. Bis auf 3 beendeten alle Teilnehmer die 18 monatige Studiendauer. Die Dosis konnte bei allen insulinbehandelten Patienten auf 0,15 IE/kg/d angehoben werden. In beiden Gruppen wurden keine hypoglykämischen Ereignisse registriert. Die Endpunkte von BMI und Lungenfunktion waren nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings hatte die Glargingruppe nach den 18 Monaten einen signifikant niedrigeren HbA_{1c} als die Kontrollgruppe (-0,11% versus +0,26%).

Schlussfolgerungen: Glargin könnte in der Phase des Prädiabetes schon eine Verbesserung der Stoffwechsellage bewirken. Auch scheint eine einmalige Insulininjektion der Garant für eine gute Compliance zu sein.

Kommentar: Eine Behandlung der CF-Patienten mit Prädiabetes kann nur eine ambivalente Diskussion zur Folge haben. Frühere Untersuchungen zeigten nämlich, dass Patienten mit CF und Diabetes eine wesentlich schlechtere Lebenserwartung hatten. Dies war vor allem auf zwei Ursachen zurückzuführen, nämlich auf den schlechteren Ernährungszustand und auf die schlechtere Lungenfunktion. Beides führte letztlich zu einem höheren Risiko für schwerwiegende pulmonale Infektionen. Mit der heutigen Screening-Strategie auf CF-Diabetes ab dem 10. Lebensjahr nähern sich die Überlebenskurven mit und ohne CF-Diabetes jedoch an. Daher ist unklar, ob eine Behandlung schon im prädiabetischen Stadium mit lang wirksamem Insulin wirklich

Sinn macht. Zu bedenken ist ja auch, dass CF-Patienten sowieso schon eine sehr anspruchsvolle Therapie mit Polypharmazie und Physiotherapie erhalten müssen. So fehlt dieser Studie neben den klinischen Endpunkten in jedem Falle die Frage nach der Lebensqualität. Auf der anderen Seite scheint am Studienende zumindest der HbA_{1c} signifikant besser zu sein. Wahrscheinlich braucht man um wirkliche Unterschiede zu finden eine wesentlich längere Studiendauer und mehr Patienten. Vielleicht sind aber auch andere Endpunkte wie Infektionshäufigkeit, Notwendigkeit von zusätzlicher i. v. Antibiotikatherapie oder Ähnliches notwendig.

PD Dr. med. Thomas Kapellen, Leipzig