

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Diabetes mellitus Typ 1

Jürgen Krug, Karsten Conrad, Veit Krenn, Ulrich Sack

1 Einführung

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist in der großen Mehrzahl der Fälle eine Autoimmunerkrankung, die durch die zellvermittelte Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas hervorgerufen wird. Auch wenn die T-Lymphozyten eine zentrale pathogenetische Rolle spielen, dienen Autoantikörper, die durch autoreaktive Plasmazellen sezerniert werden, als diagnostische Marker des Autoimmunprozesses [1]. Der von der WHO als idiopathischer Typ 1 Diabetes klassifizierte seltene Subtyp, der keine Zeichen der Autoimmunität bietet, wird überwiegend in nichtkaukasischen Populationen beobachtet.

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 2, der sich schleichend als Folge von Insulinresistenz und nachlassender β -Zell-Funktion vorwiegend im späteren Erwachsenenalter entwickelt, manifestiert sich der T1D plötzlich mit akuten Symptomen, meistens in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter. Eine spezielle Form des T1D ist der sich langsam entwickelnde „latent autoimmune diabetes in adults“ (LADA), der sich nach dem 4. oder 5. Lebensjahrzehnt meist mit schleichender Symptomausprägung präsentiert und so häufig als Diabetes Typ 2 fehlinterpretiert wird.

Beim T1D wird die Anzahl der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhansschen Inseln durch Immunreaktionen reduziert (Abb. 1). Der absolute Insulinmangel führt einerseits zum Anstieg der Blutglukose und zum Substratmangel, da die Glukoseaufnahme in den meisten Geweben insulinabhängig ist und andererseits zu einer verstärkten Lipolyse. Die Hyperglykämie, die unzureichende Metabolisierung der Glukose, die Akkumulation von Produkten der Lipolyse (Ketonkörper) und die sich entwickelnde Azidose rufen die typischen Symptome des T1D hervor (Tabelle 1).

Die Inzidenz des T1D ist in den letzten 20 Jahren deutlich von 9 auf 16/100 000 angestiegen, die Prävalenz stieg auf 0,8 %. Es gibt regionale Unterschiede in der T1D-Prävalenz und in Europa einen Nord-Süd-Gradienten mit einer höheren Rate in den nordeuropäischen Staaten. Auch andere Faktoren, wie der soziale Status sind von Bedeutung, nicht hingegen das Geschlecht.

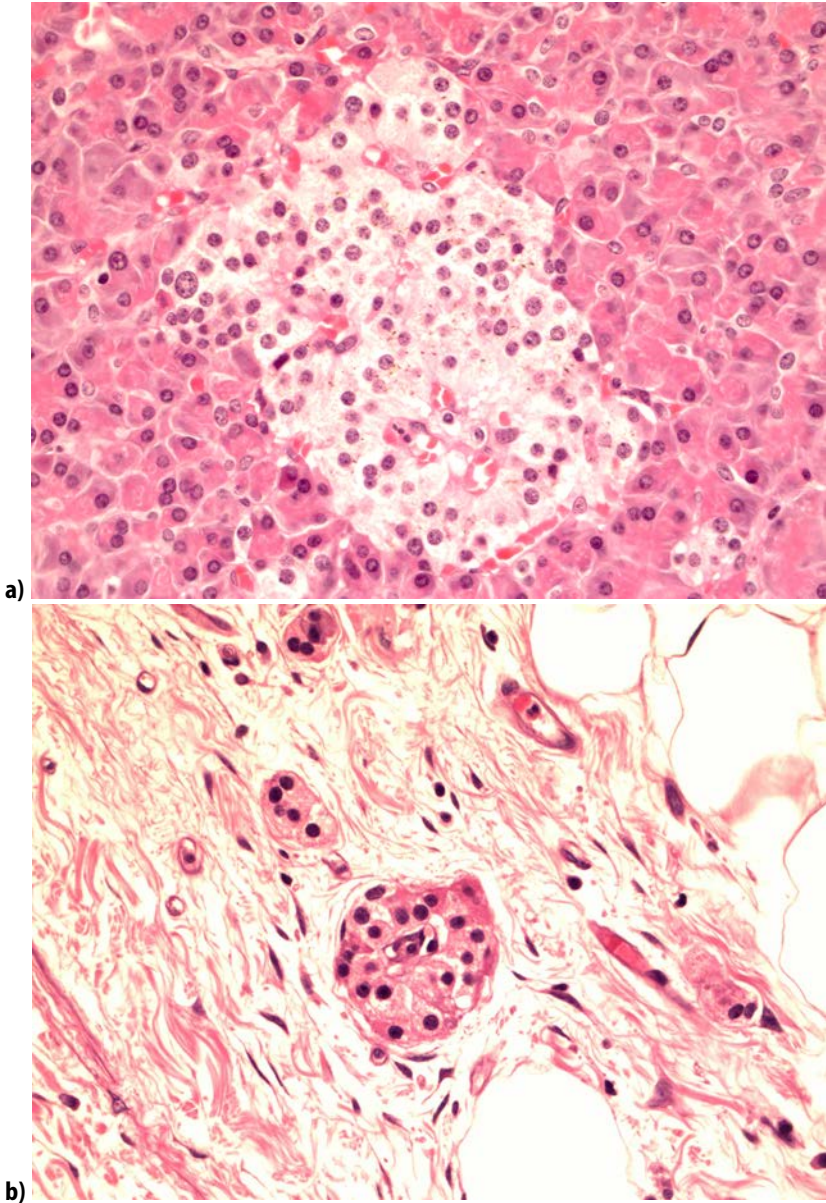


Abbildung 1. Histopathologische Befunde der Pankreata eines Gesunden (a) und eines Typ1-Diabetikers (b). Beim Stoffwechselgesunden bestehen die Inseln aus „bright“ Zellen regulärer Größe und Struktur. Die Inseln eines Typ 1-Diabetikers (längere Diabetesdauer) sind kleiner und von fibrösem Bindegewebe umgeben. HE-Färbung. Vergrößerung 140 ×.

Tabelle 1. Krankheitssymptome.

Akuter Beginn	
Hohe Blutglukose	Polyurie Polydipsie Visusminderung
Gestörte Glukoseutilisation	Gewichtsverlust Gestörte Wundheilung Schwäche Reduzierte Belastbarkeit
Akute Komplikationen	Ketoazidose Hypoglykämie unter Therapie
Chronische Erkrankung	
	Neuropathie Nephropathie Retinopathie (kardiovaskuläre Erkrankungen)

2 Fachärztliche Diagnostik

Der T1D ist eine Autoimmunerkrankung auf einem genetischen Hintergrund (HLA-DQ/DR, IDDM2, PTPN22). Allerdings ist die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen niedriger als 50 %. Trotz einer Reihe epidemiologischer, klinischer und pathologischer Befunde bleibt es weiterhin unklar, ob Virusinfektionen regelhaft eine Rolle als Trigger des Autoimmunprozesses haben. Frühe metabolische Zeichen des Prozesses der β -Zelldestruktion sind die Störung des oszillatorischen Musters der Insulinsekretion und der folgende Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion nach intravenöser Glukosebelastung.

Es ist möglich, T1D-Hochrisikoprobanden durch die Kombination von Familienanamnese, anderen Risikofaktoren, Autoantikörperscreening und wiederholter metabolischer Testung zu identifizieren. Da aber keine präventive Therapie zur Verfügung steht, werden solche Screeningmaßnahmen nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen.

In einigen Fällen kann durch eine bestehende Erkrankung an anderen assoziierten Autoimmunkrankheiten, wie Thyreoiditis, Zöliakie, Morbus Addison oder polyglanduläre Syndrome die Diagnose eines T1D frühzeitig gestellt werden.

In der Regel sind es aber die klinischen Symptome, die weitere diagnostische Maßnahmen nach sich ziehen.

3 T1D-Spezifische Autoantikörper

Der Nachweis von Autoantikörpern ist ein typischer Laborbefund des T1D (Tabelle 2). Die Bestimmung β -zellspezifischer Antikörper dient der Bestätigung der Diagnose T1D, kann aber auch als Frühzeichen eines entsprechenden Risikos genutzt werden. Spezifität und Sensitivität hängen von Qualität und Charakteristika der benutzten Testsysteme im Labor ab.

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien.

Laborbefunde	
Klinische Chemie	Gelegenheitsplasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) Nüchternplasmaglukose ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) 2h nach 75g Glukose: $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) nach 2 h Ketonnachweis Urin, Blut: positiv Säure/Basen-Status: metabolische Azidose Insulin, C-Peptid: niedrige Werte HbA1c $> 6,5$ %
Immunologie	Inselzellantikörper (ICA) GAD-Antikörper (GADA) IA2-Antikörper Insulinautoantikörper (IAA) ZnT8-Antikörper In der Praxis nicht verfügbar: β -zellspezifische T-Lymphozyten

Abkürzungen: **HbA1c**, glykosiliertes Hämoglobin; **GAD**, Glutamatdecarboxylase; **IA2**, Insulinomaassoziiertes Antigen; **ZnT8**, Zink Transporter 8

- Inselzellantikörper (ICA) werden mittels indirekter Immunfluoreszenz an unfixierten Kryostatschnitten humaner Pankreata (Blutgruppe 0) bestimmt. Sie sind ein sehr allgemeiner Indikator, da sie gegen verschiedene Autoantigene der β -Zellen, wie Glutamatdecarboxylase (GAD) und Tyrosinphosphatase (IA2) gerichtet sind. ICA werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines T1D mit einer diagnostischen Sensitivität von 80–90 % bei Kindern und 70–80 % bei Erwachsenen nachgewiesen. ICA finden sich in bis zu 40 % der LADA-Fälle und bei 5–10 % der Patientinnen mit Gestationsdiabetes. Im Erkrankungsverlauf geht die Häufigkeit des ICA-Nachweises kontinuierlich zurück.
- GAD-Autoantikörper in den Seren von Typ 1-Diabetikern binden spezifisch das Isoenzyme GAD65 des Enzyms Glutamatdecarboxylase. Die Bestimmung erfolgt durch Radioimmunoassay (RIA) oder Enzymimmunoassay (EIA) unter Verwendung von rekombinantem oder hochgereinigtem GAD65 als Testantigen. Die Ergebnisse der Bestimmungen mit der jüngsten Generation der EIAs

ist vergleichbar mit denen der RIAs. GADA werden zu etwa 80–90 % bei neu entdeckten T1D-Patienten nachgewiesen, bei etwa 40 % der LADA-Patienten und 5–10 % der Gestationsdiabetikerinnen. Auch wenn sie länger persistieren als die ICA, kommt es im Verlauf zu nachlassender Positivität für GADA.

- IA2 (das sogenannte Insulinomaassoziierte Antigen), eine pankreasspezifische Phosphatase, ist das zweitwichtigste Zielantigen der Autoantikörper bei T1D. Die Bestimmung erfolgt durch RIA oder EIA. IA2-Antikörper werden mit 50–70 % bei Kindern und 30–50 % bei Erwachsenen mit neu entdecktem T1D weniger häufiger nachgewiesen als GADA.
- Insulinautoantikörper (IAA) werden mittels RIA oder EIA bestimmt und häufig als erste der spezifischen Antikörper in der Krankheitsentwicklung, besonders in der Kindheit, nachgewiesen. Andere Typen von Insulinantikörpern können im weiteren Krankheitsverlauf durch die Insulintherapie induziert werden. IAA haben die höchste Sensitivität bei Kindern unter 5 Jahre (90–100 %). Geringer ist Nachweisrate bei Kindern über 12 Jahre (etwa 40 %) und bei Erwachsenen (20–30 %).
- ZnT8-Antikörper sind gegen das Kationen-Transporter-Protein ZincT8 gerichtet. Die Antikörper scheinen die spezifischsten für den T1D zu sein, sie sind auch bei Patienten ohne ICA, GADA, IAA oder IA2-Antikörper nachweisbar. ZnT8-Antikörper werden bei etwa 60–80 % der T1D-Patienten nachgewiesen. Sie können auch bei denjenigen Patienten nachgewiesen werden, die negativ für die anderen Antikörper sind.
- Insulinrezeptorautoantikörper sind nicht charakteristisch für den T1D. Sie können Symptome einer Insulinresistenz (Typ B Insulinresistenz) oder Hypoglykämien hervorrufen. Sie können auf einen weiteren Diabetestyp (3G) hinweisen, assoziiert mit systemischen Autoimmunkrankheiten (hauptsächlich systemischer Lupus erythematodes) oder paraneoplastischen Syndromen [3]. In diesem Kontext sind sie von differentialdiagnostischem Interesse.

Der Prozess der Inseldestruktion wird von T-Lymphozyten dominiert. Diese können mit verschiedenen experimentellen Methoden nachgewiesen werden, für die Routinediagnostik steht jedoch kein Test zur Verfügung.

Indikationen für die Bestimmung von Autoantikörpern sind die Bestätigung der Diagnose „autoimmuner Diabetes mellitus Typ 1“ und die Risikoevaluierung gesunder Probanden. Bedeutsam sind sie auch für die Differentialdiagnose nicht klar klassifizierbarer Diabeteserkrankungen, z. B. MODY (maturity onset diabetes in youth) vs. T1D oder LADA vs. Typ 2 Diabetes. Gerade letzteres hat klinische Relevanz, da bis zu 10 % der als Typ 2 Diabetes klassifizierten Erkrankungen eigentlich T1D vom LADA-Typ sind.

Wenn ein T1D diagnostiziert wurde, kann die Untersuchung auf andere assoziierte Autoimmunerkrankungen, wie Autoimmunhyperthyreose (Mb. Basedow, Hashimotothyreoiditis, Zoeliakie, Mb. Addison, poylglanduläre Autoimmunsyndrome) für den Betroffenen von Relevanz sein.

4 Anforderungen an den Hausarzt

Während die präklinische Periode des T1D in der Regel symptomfrei ist, entwickeln sich die typischen klinischen Symptome, wenn die Insulinproduktion insuffizient wird und die Stoffwechselentgleisung eintritt.

Die Manifestation des T1D kann als akutes Krankheitsgeschehen mit Bauchschmerzen, Übelkeit, einer Pseudoperitonitis, einem Kreislaufschock und der Entwicklung eines Komas imponieren. Eine sofortige Therapie ist essentiell. Ohne Insulintherapie kommt es zum rapiden Verfall und Tod innerhalb von Monaten. Eine längeranhaltende Hyperglykämie bedingt die Entwicklung diabetesspezifischer Komplikationen und langfristig auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Tabelle 1).

Bei einer ausgeprägten Familienanamnese hinsichtlich Erkrankungen an T1D kann die Untersuchung auf relevante Antikörper dazu beitragen, Erkrankungsfälle frühzeitig zu detektieren und Manifestationen mit Ketoazidose zu vermeiden.

Typischerweise wird der Hausarzt wegen Allgemeinsymptomen wie Polyurie, Polydipsie, Schwäche, Gewichtsverlust, Einschränkungen des Sehvermögens und Infektionen konsultiert. Nicht selten ist die schwere metabolische Ketoazidose das Initialereignis. Die Bestimmung der Blutglukose ist die entscheidende diagnostische Maßnahme.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird bestätigt durch Blutglukosebestimmung (Plasmaglukose), wobei Nüchtern- oder Gelegenheitsglukosewerte und bei T1D seltener der 2-Stunden-Wert nach einem oralen Toleranztest mit 75 g Glukose auf der Basis der etablierten Grenzwerte kategorisiert werden. Auch der HbA1c-Wert kann als diagnostisches Kriterium genutzt werden. Eine Ketonurie (bzw. Ketonämie) und eine metabolische Azidose sind starke Hinweiszeichen für einen T1D. Die Bestimmung von Insulin und C-Peptid ergibt in der Regel niedrige Werte, der primärdiagnostische Wert ist aber gering. Nach der Feststellung erhöhter Blutzuckerwerte bedarf es einer raschen Therapieeinleitung, insbesondere der Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie der Gabe von Insulin. Die Akuttherapie der ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung sollte in einer spezialisierten Klinik erfolgen, für die Weiterbehandlung ist eine langfristige Betreuung durch einen Diabetologen sinnvoll.

5 Verlauf

Klinische Untersuchung

Das initiale Ziel der Insulintherapie ist die Normalisierung des körperlichen Zustandes, die genannten Symptome und Krankheitszeichen sollen nicht mehr nachweisbar sein (Abb. 2).



Abbildung 2. L.Thompson, der erste erfolgreich mit Insulin behandelte Patient vor und nach Beginn der Insulintherapie. Bildabdruck mit Erlaubnis von Eli Lilly, Indianapolis, USA, 2011

Prognose

Der T1D ist eine chronische Erkrankung, dessen langfristige Prognose abhängig ist von der Entwicklung diabetesspezifischer Komplikationen wie Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie sowie der Angiopathie (Tabelle 1). Deren Entstehung wiederum ist eng assoziiert mit der Güte der Einstellung des Kohlehydratstoffwechsels, wobei es gilt, Hypoglykämien zu vermeiden.

Blutuntersuchungen

Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung der intensivierten Insulintherapie ist eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle. Diese ist Bedingung für die Insulindosisanpassung. Die kontinuierliche Glukosemessung ist inzwischen technisch ausgereift, aber noch nicht Bestandteil der Routinebehandlung. Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erlaubt die Beurteilung der Stoffwechselqualität der zurückliegenden 8–12 Wochen.

6 Therapie

Die Behandlung muss den individuellen Präferenzen des Patienten, der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung von Komplikationen angepasst werden. Alle Patienten sollten bei Krankheitsbeginn und gegebenenfalls im weiteren Verlauf an einem strukturierten Therapie- und Schulungsprogramms teilnehmen; danach

ist der Patient in der Regel in der Lage, die intensivierete Insulintherapie seinen Lebensumständen tagtäglich anzupassen.

1. Die Insulintherapie ist die für alle Patienten erforderliche Behandlung. Sie kann in Form der konventionellen intensivierten Insulintherapie unter Verwendung von kurz- und langwirkenden Insulinpräparaten oder mittel Insulinpumpen (continuous subcutaneous insulin infusion — CSII) unter Nutzung kurzwirkender Insuline realisiert werden.
2. Pankreastransplantation: Wegen der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie ist die Pankreastransplantation keine Routinemethode. Im allgemeinen wird sie zusammen mit der Nierentransplantation durchgeführt (simultan oder danach). Schwerste Verlaufsformen der Neuropathie mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien sind eine weitere Indikation.
3. Insel- und Inselzelltransplantation: Die Transplantation von Inseln oder Inselzellen ist seit vielen Jahren Gegenstand experimenteller Untersuchung. In Deutschland ist die Methode aktuell nur an einem Zentrum etabliert und nicht Bestandteil der Routinebehandlung.
4. Immunsuppressive Behandlung: Eine Vielzahl immunsuppressiver und -modulierender Behandlungsstrategien wurde und wird seit 30 Jahren untersucht. Auf Grund der Nebenwirkungen der Therapie und einer nicht erreichten langfristigen Erhaltung einer suffizienten Zahl von β -Zellen gibt es bisher keine etablierte immunsuppressive Therapie des T1D.

7 Diagnostische Tests

Bei den Laboruntersuchungen des T1D kann man die klinisch-chemischen von den immunologischen Tests unterscheiden.

Für die Bestimmung von Blutzucker, HbA1c, Insulin und anderen für die Diagnostik und Verlaufskontrolle relevanten Parametern gibt es etablierter Standardmethoden mit Qualitätskontrolle.

Das trifft auch auf die Bestimmung der oben genannten Autoantikörper in den immunologischen Labors zu. Zur Bestimmung der Antikörper stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die indirekte Immunfluoreszenz zum Nachweis und Quantifizierung der ICA ist eine etablierte, durch internationale Zusammenarbeit gut standardisierte Methode. Für die Antikörper gegen genauer definierte Antigene gibt es kommerzielle Assays, die rekombinante oder hochgereinigte Proteine als Antigen nutzen. Wenn auch die RIA-Methode eine Reihe von Vorteilen hat, finden die nichtradioaktiven Bestimmungsmethoden eine zunehmende Verbreitung. Bezüglich der Details wird auf Herstellerangaben verwiesen.

Die bekannten Beschränkungen der Bestimmungsmethoden haben ihre Ursache in allgemeinen Eigenschaften von Assays zum Nachweis von Autoantikörpern. Deren Spezifität kann in Abhängigkeit vom verwendeten Antigen variieren. Die Qualitätskontrolle wird durch die Schwierigkeiten in der Beschaffung geeigneter

Kontrollseren erschwert. Es wird intensiv an der Lösung dieser Probleme gearbeitet.

Literatur

- [1] Csorba TR, Lyon AW, Hollenberg MD. Autoimmunity and the pathogenesis of type 1 diabetes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010; 47: 51–71.
- [2] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *PNAS* 2007; 104: 17040–5.
- [3] Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, et al. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 87–100.
- [4] Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity Rev* 2009; 8: 687–91.
- [5] Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 133–7.