

Verdacht auf Typ-1-Diabetes

So sichern Sie die Diagnose

VON PETER ACHENBACH, MICHAEL HUMMEL

Immer mehr Menschen erkranken an einem Typ-1-Diabetes, und das immer früher. Besteht bei der Manifestation der Erkrankung eine Ketoazidose, muss der Patient umgehend als Notfall stationär aufgenommen werden. Bei bis zu 10% der Betroffenen wird aber die Diagnose erst einmal falsch gestellt und ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert, wie Studien zeigen. Besteht Unsicherheit bezüglich der Diagnose, ist das Vorliegen von Insel-Autoantikörpern entscheidend. Darüber hinaus sollten Sie auch die monogenetischen Diabetesformen vom Typ MODY im Blick haben und differenzialdiagnostisch abklären.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.



**Dr. med. Peter
Achenbach**

Forschergruppe
Diabetes der TU
München, Institut für
Diabetesforschung,
Helmholtz Zentrum
München

— Typ-1-Diabetes ist eine chronische organspezifische Autoimmunerkrankung mit weltweit steigender Inzidenz. Besonders stark erhöht ist die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bei Kindern.

Die genaue Ätiologie ist noch nicht bekannt. Charakteristisches Merkmal ist eine selektive Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch das körpereigene Immunsystem (Inselautoimmunität), die über einen individuell variablen Zeitraum zur Abnahme der Betazellmasse und schließlich zur klinischen Manifestation mit pathologischen Blutglukosespiegeln führt. Die Entstehung der Krankheit wird durch prädisponierende Gene, eine gestörte Immunregulation sowie exogene Faktoren beeinflusst.

Bis heute ist Typ-1-Diabetes nicht heilbar und erfordert eine lebenslange Substitution mit Insulin. Die Erkrankung verursacht bei der Mehrzahl der Betroffenen Spätschäden an verschiedenen

Organen und reduziert sowohl Lebensqualität als auch -erwartung deutlich. Neue adjuvante Immuntherapien zum Erhalt der noch verbliebenen Insulinrestsekretion bei neu manifestierten Diabetespatienten sowie zur Prävention bei Personen mit Typ-1-Diabetes-Risiko sind deshalb dringend erforderlich.

Neumanifestation

Die Manifestation des Typ-1-Diabetes kann rasch, d. h. innerhalb von Tagen verlaufen. Polyurie, Polydipsie, Nykturie und Gewichtsabnahme sind die wesentlichen



Besonders Kinder erkranken immer häufiger an Typ-1-Diabetes.

Leitsymptome. Des Weiteren können Müdigkeit, Leistungsschwäche, Konzentrationsstörungen, Infektanfälligkeit, Pruritus, transitorische Refraktionsanomalien, Übelkeit, Erbrechen, Pseudoperitonitis diabetica, Muskelkrämpfe und Bewusstseinsstörungen auftreten. Die Erstmanifestation kann auch zum ketoazidotischen Koma diabeticum führen (s. S. 48).

Bei klassischer Symptomatik und Anamnese ist die Diagnose bei pathologisch erhöhten Blutzucker-(BZ-)Werten einfach zu stellen. Mehrfach positive Ketonkörper im Urin dokumentieren den absoluten Insulinmangel. Eine Insel-Autoantikörperbestimmung (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A) ist bei klinisch eindeutigen Fällen nicht notwendig. In der Regel ist eine Klinikeinweisung bei Neumanifestation sinnvoll bzw. notwendig, insbesondere wenn Zeichen der Exsikkose oder der Ketoazidose bestehen. Letztere ist eine potenziell lebensbedrohliche Situation und muss ohne Zeitverlust stationär therapiert werden.

In den ersten beiden Jahren nach der Diabetesmanifestation kann meist eine gewisse Erholung der Betazellfunktion, die Remissionsphase („Honeymoon-Phase“) beobachtet werden. Diese geht mit einem verminderten Insulinbedarf einher. Allerdings sollte die Insulintherapie hier – auch mit sehr geringen Dosen – auf jeden Fall weitergeführt werden.

Tabelle 1

Differenzialdiagnostik des Typ-1-Diabetes mellitus			
	Typ-1-Diabetes	MODY	Typ-2-Diabetes
Positive Familienanamnese	5%	fast 100% (Ausnahme Neumutation)	50%
Manifestationsalter typisch	vor dem 15. Lj.	vor dem 25. Lj.	ab 50. Lj.
Möglich	bis ins hohe Alter (LADA)	MODY2: bereits im Kindesalter	ab Kleinkindalter
Körperbau	meist schlank	meist schlank	meist adipös
Klinisches Bild bei Manifestation	Ketoazidose, bei LADA auch schleichen-der Beginn; andere Autoimmun-erkrankungen präexistent, z. B. Vitiligo, Hashimoto-Thyreoiditis	MODY2: diskret erhöhte Nüchtern-BZ-Werte MODY3: Insulinpflichtig innerhalb von Jahren	schleichender Be-ginn, unspezifische Allgemeinsym-ptome; Kennzei-chen des metabo-lischen Syndroms
Spezifische Diagnostik	Insel-Autoantikörper (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A)	MODY2/MODY3: Gentest	z. B. Insulin-resistenzindizes im Rahmen von Studien

Klinisches Bild und Abgrenzung zu anderen Diabetesformen

Aus therapeutischen Gründen ist die Abgrenzung zu anderen Diabetesformen wichtig, insbesondere zum Typ-2- und MODY-(maturity-onset diabetes of the young-)Diabetes. Hinweise für einen Typ-1-Diabetes sind ein Manifestationsalter unter 25 Jahren, schlanker Körperbau, negative Familienanamnese bzw. Verwandte mit Typ-1-Diabetes, rasche Entwicklung der klassischen Symptome, Gewichtsabnahme und Ketosenachweis.

LADA-Diabetes

Entsteht ein Autoimmundiabetes nach dem 35. Lebensjahr, wird diese Verlaufsform auch LADA (latent autoimmune diabetes in adults) genannt. Sie zeichnet sich durch meist schlanken Körperbau, langsamere Krankheitsprogression und rascher, nach Monaten bis wenigen Jahren auftretender Insulinpflichtigkeit aus (falls nach der Fehldiagnose „Typ-2-Diabetes“ orale Antidiabetika verschrieben wurden).

Diese Form wird immer noch zu selten diagnostiziert, wie die UKPDS-Studie zeigte. Hier ergab die nachträgliche Testung von 3672 als Typ-2-Diabetiker Klassifizierten bei 6% einen positiven Inselzellantikörper-Befund (ICA), bei 10% fanden sich GADA und 4% waren positiv für beide Antikörper. Die klare Altersabhängigkeit der positiven Antikörperbefunde innerhalb der UKPDS-Studie

unterstreicht die Bedeutung der Immun-diagnostik insbesondere bei jüngeren „Typ-2-Diabetikern“. LADA-Patienten sind i. d. R. GADA-positiv. Bei inselautoantikörperpositiven LADA-Patienten kann initial noch mit insulinotropen oralen Antidiabetika (führen zu einer Insulinausschüttung) therapiert werden. Durch die fortschreitende Reduktion der Insulinsekretion werden aber innerhalb von sechs Jahren nach Diagnosestellung bis zu 73% der Patienten insulinpflichtig. Die notwendige Insulintherapie wird aber oft zu lange herausgezögert.

Bei der Abgrenzung des Typ-1-Diabetes ist also die Insel-Autoantikörperdiagnostik hilfreich. Vor dem zehnten Lebensjahr wird ein Screening mit IAA und GADA empfohlen, danach mit GADA. Bei pathologisch erhöhten BZ-Werten bestätigen positive Insel-Autoantikörpertiter die Diagnose. Ein negativer Antikörpernachweis schließt die Erkrankung aber nicht zu 100% aus (s. Tab. 1).

MODY-Diabetes

Bei ca. 1–2% der Diabetiker in Deutschland liegt ein MODY-Diabetes vor. Es handelt sich dabei um eine autosomal dominante, monogenetische Erkrankungen, d. h. i. d. R. sind drei Generationen betroffen. Typischerweise sind die Patienten schlank und die Erkrankung manifestiert sich vor dem 25. Lebensjahr. In Deutschland sind MODY2- und

MODY3-Diabetes am häufigsten. Bei Ersterem fallen i. d. R. nur erhöhte Nüchtern-BZ-Werte auf und er wird rein diätetisch behandelt, schreitet nicht fort und es kommt i. d. R. zu keinen Spätkomplikationen. Des öfteren wird diese Form auch erst in der Schwangerschaft auffällig, sodass sie eine Differenzialdiagnose des Gestationsdiabetes darstellt. MODY3-Diabetes muss i. d. R. mit oralen Antidiabetika therapiert werden und kann mit Spätkomplikationen einhergehen.

Die Erkrankungen können durch die Bestimmung der entsprechenden Gene diagnostisch gesichert werden, was allerdings sehr teuer ist.

Prävention

Eine intensivierete Insulintherapie kann das Auftreten von Folgeschäden des Typ-1-Diabetes reduzieren, jedoch nicht vollständig verhindern. Neue betazell-erhaltende, präventive Therapieformen sind deshalb dringend erforderlich und derzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung. Prinzipiell kann Prävention in jeder Phase der Pathogenese des Typ-1-Diabetes erfolgen. Es ist heute möglich, durch gezieltes Screening Personen zu identifizieren, die voraussichtlich am meisten vom jeweiligen Präventionsansatz profitieren könnten.

■ **Primärprävention** zielt darauf ab, die Entstehung von Inselautoimmunität zu

verhindern. Das Screening basiert auf dem Nachweis von diabetesassoziierten Risikogenen und/oder familiärer Belastung mit Typ-1-Diabetes. Möglicherweise lassen sich bereits durch die Modulation von frühkindlicher Ernährung und der Stillgewohnheiten positive Effekte erzielen (= Thema laufender Studien).

■ Ziel der **Sekundärprävention** ist, die Progression von bereits bestehender Inselautoimmunität zum klinischen Typ-1-Diabetes zu verhindern. Das Screening basiert auf dem Nachweis von Inselautoantikörpern und ggf. zusätzlichen metabolischen Tests (IVGTT, OGTT).

■ **Tertiärprävention** dient dem Erhalt der Betazellrestfunktion bei Typ-1-Diabetikern und damit einer verbesserten Blutzuckereinstellung bei gleichzeitig geringeren Mengen an injiziertem Insulin, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von schweren Hypoglykämien sowie diabetischen Spätkomplikationen verringert wird.

Das gegenwärtige Spektrum an präventiven Behandlungsstrategien ist vielfältig und umfasst neben vorwiegend immuntherapeutischen Ansätzen auch entzündungshemmende Therapien sowie die gezielte Beeinflussung von Umweltfaktoren. Ein Ziel der nächsten Jahre ist, sichere und effektive Therapieformen zu identifizieren, die den folgenden Herausforderungen gerecht werden:

- 1 Betazellmasse vor Zerstörung schützen,
- 2 Inselautoimmunität kontrollieren,
- 3 Betazellregeneration fördern.

Zwei grundlegende Strategien sind die kurzzeitige antigen-unspezifische Immunsuppression sowie die antigen-spezifische Immunmodulation (Impfung).

Antigen-unspezifische Immunintervention

Bereits in den 1980-iger Jahren wurde gezeigt, dass durch immunsuppressive Behandlung mit Ciclosporin oder Azathioprin bei neu manifestierten Patienten mit Typ-1-Diabetes die Betazellrestfunktion erhalten werden kann. Der schützende Effekt auf die Betazellen ist jedoch nach Beendigung der Intervention nicht anhaltend, und die Toxizität dieser Medikamente verbietet eine Langzeittherapie.

Gegenwärtig werden deshalb neue adjuvante Immuntherapien geprüft, die mittels kurzzeitiger systemischer Immunsuppression aktivierte autoaggressive Immunzellen eliminieren oder in ihrer Aktivität hemmen und dadurch regulative Immunantworten stärken. So wurden/werden z. B. monoklonale Antikörper sowohl in Monotherapie (z. B. anti-CD3, anti-CD20) als auch in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z. B. anti-CD25 plus Mycophenolat-Mofetil) zur Tertiärprävention bei neu manifestierten Typ-1-Diabetikern geprüft. Durch Verwendung humanisierter und chimärer Antikörper konnten akute Nebenwirkungen der Therapie deutlich reduziert werden. Nach Infusion des humanisierten Antikörpers Otelixizumab an sechs aufeinander folgenden Tagen blieb die Betazellrestfunktion bei neu manifestierten Typ-1-Diabetikern über einen Zeitraum von 18 Monaten erhalten und zeigte danach über 48 Monate Verlauf eine im Vergleich zu placebobehandelten Patienten signifikant verzögerte Abnahme.

Antigen-spezifische Immunintervention

Eine alternative Behandlungsoption bietet die Immunisierung mit Autoantigenen. Ziel ist die Etablierung einer Immuntoleranz gegenüber den Betazellen durch Induktion regulativer T-Zellen, die ihrerseits die Aktivität autoaggressiver T-Zellen unterdrücken bzw. kontrollieren. Diese hoch selektive Form der Suppression ist nur gegen Immunzellen gerichtet, die in den lokalen Autoimmunprozess involviert sind. Dadurch bleibt die Immunabwehr gegen Pathogene unbeeinflusst und die toxischen Nebenwirkungen einer konventionellen Immunsuppression werden vermieden.

Beispiel: Insulin ist ein primäres Ziel im Autoimmunprozess bei Kindern mit HLA-genetischer Prädisposition. Die Pre-POINT-Studie (www.diabetes-point.org) ist eine Primärpräventionsstudie, die bei Inselautoantikörpernegativen Kindern mit sehr hohem familiärem/genetischem Typ-1-Diabetes-Risiko prüft, ob durch Insulin-Schluckimpfung eine protektive Immunantwort gegen Insulin induziert und dadurch die

Entwicklung von Inselautoimmunität und Diabetes verhindert werden kann.

Für weitere Informationen zu aktuellen Studien in Deutschland für Diabetespatienten und Personen mit Typ-1-Diabetes-Risiko siehe www.kompetenznetzdiabetes-mellitus.net/index.php/de/betroffenen-info/studienuebersicht.

Alle gegenwärtigen Präventionstherapien befinden sich noch im experimentellen Stadium, sodass sie nur im Rahmen von Studien in den entsprechenden Zentren durchgeführt werden können.

Literatur bei den Verfassern

Für die Verfasser:

Dr. med. Peter Achenbach, Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstr. 1, D-85764 Neuherberg/München, E-Mail: peter.achenbach@lrz.uni-muenchen.de

Koautor: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel, Forschergruppe Diabetes der TU München, Inst. für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, Klinikum München-Schwabing

Fazit für die Praxis

Typ-1-Diabetes nimmt zahlenmäßig zu, insbesondere erkranken die Betroffenen immer früher. Besteht bei Manifestation eine Ketoazidose, muss der Patient umgehend als Notfall stationär aufgenommen werden. Allerdings zeigen Studien, dass bei bis zu 10% der vermeintlichen – Typ-2-Diabetiker, insbesondere wenn sie schlank sind und in jüngerem Alter erkranken, ein Typ-1-Diabetes vorliegt (LADA-Diabetes). Entscheidendes Diagnosekriterium ist das Vorliegen von Insel-Autoantikörpern. Zum Screening wird primär der GADA-Antikörper eingesetzt. Zu selten werden auch die monogenetischen Diabetesformen vom Typ MODY diagnostiziert.

Die komplexe Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes bietet zahlreiche, verschiedene Ansätze zur Beeinflussung des Immunsystems und Prävention dieser Autoimmunerkrankung. Die Interventionen sind derzeit aber noch im experimentellen Stadium und werden nur im Rahmen von Studien durchgeführt.

Keywords

New-onset Type 1 diabetes: What to do, Differential diagnosis and Prevention

Type 1 diabetes – Diagnosis – Prevention – Antibodies – GADA