

Häufig miteinander assoziiert

Diabetes und endokrinologische Erkrankungen

VON PETRA-MARIA SCHUMM-DRAEGER

Das gleichzeitige Vorkommen eines Typ-1- oder eines Typ-2-Diabetes mit einer endokrinologischen Erkrankung wird häufig beobachtet. Denn einerseits kann eine chronisch schlechte Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern die Hormonparameter verändern. Andererseits sollte bei Diabetikern mit einer akuten Stoffwechselentgleisung auch an eine endokrinologische Erkrankung als Ursache gedacht werden. Sehr häufig liegt z. B. eine Schilddrüsenüberfunktion vor, die die Insulinresistenz verstärkt und die Insulinausschüttung hemmt.

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,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender)
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Prof. Dr. med. Petra Schumm-Draeger

3. Med. Klinik,
Endokrinologie,
Diabetologie und
Angiologie,
Klinikum München-
Bogenhausen



eingegangen. Tabelle 1 (S. 48) zeigt insgesamt die Auswirkungen endokriner Funktionsstörungen auf die Stoffwechselkontrolle bei Diabetikern.

Stoffwechselentgleisung wirkt sich auf Schilddrüsenfunktion aus

Eine sehr schlechte Stoffwechseleinstellung bzw. -entgleisung bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern führt zu Veränderungen des Schilddrüsenhormonstoffwechsels im Sinne eines „Niedrig-T3-Syndroms“. Dabei finden sich typischerweise erniedrigte Werte für das Serum-T3 (Trijodthyronin) und er-

höhte Werte für das biologisch inaktive rT3 (reverses T3), während Serum-T4 (Thyroxin) und fT4 (freies Thyroxin) sowie basales Serum-TSH i. d. R. im Normalbereich liegen. Nur bei Patienten mit einer Ketoazidose sowie bei neu entdecktem Typ-2-Diabetes wurde auch ein verminderter TSH-Anstieg nach TRH-Gabe beschrieben.

Offenbar ist eine verminderte Aktivität der 5'-Monodejodinase verantwortlich für das „Niedrig-T3-Syndrom“, dessen Bedeutung noch nicht endgültig geklärt ist. Es ist aber nicht als Hypothyreose, sondern eher als Schutzmechanismus im Rahmen des schweren Krankheitszustandes einzustufen.

Die Schilddrüsenhormonwerte normalisieren sich nach Stabilisierung der Stoffwechsellage vollständig. Dies kann abgewartet werden. Eine spezifische Behandlung erscheint nicht sinnvoll.

Diabetiker: Jodmangelstruma häufig

Wenngleich repräsentative Daten prospektiver klinischer Studien fehlen, weisen Diabetiker, v. a. bei unzureichender Stoffwechselkontrolle, im Vergleich zu Gesunden eine verminderte bzw. ungenügende Jodversorgung durch eine gesteigerte Jodurie auf. Als Folge ist eine steigende Prävalenz der Jodmangelstruma anzunehmen. Auch bei einer diabetischen Nephropathie besteht eine erhöhte Jodurie.

Um bei Diabetikern eine Strumaentwicklung zu verhindern, ist im

— Endokrine Funktionen können durch eine diabetesbedingte Stoffwechselentgleisung, eine autonome Neuropathie und/oder Gefäßerkrankungen gestört werden. Grund: Ein Diabetes mellitus kann die Bioverfügbarkeit bzw. Aktivität bestimmter Hormone beeinflussen und ihren peripheren Metabolismus, ihr Ausscheidungsmuster, die Bindung an zirkulierende Proteine sowie die Signalübertragung über Rezeptor- und Postrezeptorveränderungen am Erfolgsorgan dieser Hormone verändern.

Andererseits wirken sich bestimmte endokrine Funktionsstörungen auf die Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern sowie auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei zuvor nicht diabetischen Personen aus. Dem autoimmunologischen Formenkreis zugehörige endokrine Funktionsstörungen werden vermehrt bei Typ-1-Diabetikern gefunden (z. B. polyglanduläres Autoimmunsyndrom).

Schilddrüsenhormone und Diabetes

Da endokrine Erkrankungen bei Diabetikern am häufigsten die Schilddrüse betreffen, wird hierauf im Besonderen

Rahmen der Ernährung auf eine ausreichende Jodversorgung zu achten. In Lebensphasen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Jodmangelstruma (Pubertät, Schwangerschaft und Stillzeit) ist eine zusätzliche Verordnung von Jodid zu empfehlen (100–150 µg/Tag), insbesondere bei positiver Familienanamnese.

Hyperthyreose und Diabetes

Bei bis zu 57% der Patienten mit unbehandelter Schilddrüsenüberfunktion wird eine gestörte Glukosetoleranz gefunden, bei 2–3,5% ein manifester Diabetes mellitus. Die Häufigkeit einer Hyperthyreose bei bestehendem Diabetes mellitus liegt insgesamt vergleichbar hoch wie bei nicht diabetischen Kontrollpersonen. Allerdings ist eine erhöhte Inzidenz des gemeinsamen Auftretens von Typ-1-Diabetes und immunologisch ausgelöster Hy-

perthyreose Morbus Basedow mit und ohne endokrine Orbitopathie belegt.

Der Glukosestoffwechsel bei Schilddrüsenüberfunktion wird durch die in Tabelle 1 zusammengefassten Mechanismen gestört. Hier spielen insbesondere die verstärkte Insulinresistenz sowie eine pathologische Glukagonfreisetzung und verstärkte Glykogenolyse in der Leber eine wichtige Rolle. Die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels lassen sich nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage durch eine entsprechende Behandlung vollständig normalisieren.

Bei bestehendem Diabetes mellitus ist eine Hyperthyreose immer problematisch, da die Stoffwechsellaage zunehmend entgleist. Die Situation der Patienten wird häufig fehlinterpretiert, da die klinischen Symptome der Hyperthyreose und der entgleisenden diabetischen Stoffwechsellaage (z. B.

Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit) ähnlich sind. Darüber hinaus kann laborchemisch ein „Niedrig-T3-Syndrom“ die an sich hohen Serum-T3-Werte der Hyperthyreose „maskieren“.

Bei Diabetikern mit entgleister Stoffwechselsituation und Hyperthyreose ist immer eine Intensivierung der Diabetesbehandlung notwendig. Bei insulinpflichtigen Diabetikern ist eine deutliche Steigerung der Insulintagesdosen bzw. eine Intensivierung des Insulinregimes zwingend. Bei Diabetikern unter oralen Antidiabetika ist nahezu immer eine zumindest passagere Einstellung auf Insulin erforderlich. Nach erfolgreicher Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion (thyreostatische Therapie, Schilddrüsenoperation oder 131-Radio-Jod-Behandlung) kann die vor dem Auftreten der Hyperthyreose gültige Behandlung des Diabetes wieder eingeführt werden.

In Deutschland hat jeder Dritte einen Kropf und/oder Schilddrüsenknoten, ab 45 Jahren nahezu jede zweite Frau Schilddrüsenknoten. Die Hyperthyreose entsteht überwiegend in sog. heißen autonomen Schilddrüsenknoten. Bei der ebenfalls hohen und steigenden Prävalenz des Typ-2-Diabetes tritt sehr häufig ein Diabetes zusammen mit einer Schilddrüsenüberfunktion auf. Für den einzelnen Patienten ist es deshalb sehr wichtig, dass Stoffwechselentgleisungen bzw. ein schwer einstellbarer Diabetes mellitus bei oft lange unerkannter Schilddrüsenüberfunktion konsequent beachtet, diagnostiziert und rechtzeitig behandelt wird.

Subklinische Hyperthyreose

Schon bei einer subklinischen Hyperthyreose mit supprimiertem niedrigem Serum-TSH-Wert und normalen fT4- und fT3-Werten ist mit einer verstärkten Neigung zu Hyperglykämien zu rechnen. Auch das kardiovaskuläre Risikoprofil wird ungünstig beeinflusst mit signifikant häufiger auftretenden Herzrhythmusstörungen, Tachyarrhythmien und Vorhofflimmern. Daher muss auch die subklinische Schilddrüsenüberfunktion rechtzeitig diagnostiziert und immer suffizient behandelt werden.

Tabelle 1	
Auswirkungen endokriner Funktionsstörungen auf die Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus	
Endokrine Funktionsstörung	Einfluss auf die Stoffwechselkontrolle
Hyperthyreose	Insulinresistenz ↑ Insulinsekretion ↓ → gestörte Glukosetoleranz, → bei bestehendem Diabetes: Stoffwechselentgleisung
Hypothyreose	Insulinsensitivität ↑ Glukoseaufnahme ↓ → Hypoglykämiegefahr!
Hyperkortizismus (z. B. Cushingssyndrom)	Glukoneogenese ↑ Insulinresistenz ↑ → Gestörte Glukosetoleranz, Diabetesmanifestation, → bei bestehendem Diabetes: Stoffwechselentgleisung
Hypokortizismus (z. B. Morbus Addison)	Insulinsensitivität ↑ Glukoneogenese ↓ → Hypoglykämiegefahr!
Wachstumshormonexzess (z. B. Akromegalie)	Insulinresistenz ↑ Hyperinsulinismus → gestörte Glukosetoleranz, Diabetesmanifestation
Wachstumshormonmangel	Insulinsensitivität ↑ → Gegenregulation bei Hypoglykämien beeinträchtigt!
Phäochromozytom	Glykogenolyse ↑ Insulinsekretion ↓ → gestörte Glukosetoleranz → Gegenregulation bei Hypoglykämien beeinträchtigt!
Hyperaldosteronismus (z. B. Morbus Conn)	Insulinausschüttung ↓ (Hypokaliämie!) → mäßig gestörte Glukosetoleranz

Besonders schwierig ist die Therapie von Menschen mit Diabetes, Morbus Basedow und behandlungsbedürftiger endokriner Orbitopathie. Sowohl die für die Therapie der endokrinen Orbitopathie einzusetzenden Steroide als auch eine Retrobulbärbestrahlung gefährden Diabetiker in besonderem Maße. Die hoch dosierte Steroidtherapie erhöht das Risiko für eine Stoffwechsellage. Sie muss sehr sorgfältig und engmaschig von entsprechend ausgewiesenen Experten auf dem Gebiet der Diabetologie und Endokrinologie überwacht werden. Eine Retrobulbärbestrahlung verbietet sich bei bereits nachgewiesener diabetischer Retinopathie. Sie sollte aber auch bei bisher noch nicht diagnostizierter diabetischer Retinopathie vermieden werden, um langfristig den Gesamtbefund nicht noch mehr zu gefährden. Somit ergibt sich ein äußerst schmales therapeutisches Spektrum für Diabetiker mit endokriner Orbitopathie.

Hypothyreose und Diabetes mellitus

Patienten mit einer manifesten Schilddrüsenunterfunktion haben bei oralen Glukosetoleranztests (OGTT) auffällig verminderte Serumglukosewerte. Bei Diabetikern führt eine manifeste bzw. auch schon subklinische Hypothyreose durch verschiedene Mechanismen (Tabelle 1), v. a. durch einen sinkenden Insulinbedarf und eine höhere Insulinsensitivität, zu einer deutlich verstärkten Hypoglykämieeigung. Die Normalisierung der Schilddrüsenunterfunktion durch die Substitution mit Schilddrüsenhormon stabilisiert die Stoffwechsellage und normalisiert die Hypoglykämiehäufigkeit.

Die häufigste Ursache der Hypothyreose in Deutschland ist die Autoimmunthyreoiditis, überwiegend in ihrer atrophischen Form. Die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis ist bei Typ-1-Diabetikern drei- bis fünfmal häufiger als bei Menschen, die keine Autoimmunendokrinopathie, insbesondere keinen Typ-1-Diabetes, haben.

Die Autoimmunthyreoiditis ist bei Frauen fünf- bis zehnmal häufiger als



Foto: H. S. Fießl

Etwa 25% der Morbus-Cushing-Patienten entwickeln einen manifesten Diabetes.

bei Männern. Das heißt, dass nicht nur Typ-1-, sondern auch Typ-2-Diabetiker und hier vermehrt Frauen über 50 Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Hypothyreose als Folge eines autoimmunologischen Schilddrüsenprozesses haben.

Von Bedeutung ist auch, dass Frauen mit Typ-1-Diabetes deutlich häufiger eine Post-Partum-Thyreoiditis entwickeln. Diese kann im ersten Jahr nach der Entbindung sowohl zur Hyper- als auch zur Hypothyreose mit entsprechenden Auswirkungen auf die Stoffwechselkontrolle führen. Frauen, die eine Post-Partum-Thyreoiditis durchgemacht haben, entwickeln im Langzeitverlauf in bis zu 30–50% eine permanente Hypothyreose als Folge eines chronischen Autoimmunprozesses.

Die obere Grenze des Serum-TSH-Wertes ist bei 3,0 mU/l anzusetzen. Bereits ab diesem Wert ist eine Hypothyreose zu diagnostizieren. Aktuelle Daten zeigen, dass bereits bei subklinischer Hypothyreose eine Schilddrüsenhormonsubstitution anzustreben ist, v. a. im Hinblick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil.

Screening einmal jährlich

Eine Schilddrüsenunterfunktion wirkt sich erheblich auf die Stoffwechselkontrolle v. a. des insulinpflichtigen Diabetikers aus. Gehäuft kommt es auch zum gemeinsamen Auftreten des Typ-1-Diabetes mit einer Autoimmunthyreoiditis, besonders bei Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter. Deshalb ist folgendes Screening zu empfehlen: Mindestens einmal im Jahr

die Schilddrüsenfunktion (Serum-TSH) und die für die Autoimmunthyreoiditis spezifischen Antikörper (TPO-Antikörper, Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase) testen.

Wachstumshormone erhöht oder erniedrigt?

Erhöhte Wachstumshormonspiegel führen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern durch eine verstärkte Insulinresistenz zur Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle und zu dem „Dawn-Phänomen“. Man muss wissen, dass Patienten mit einer Akromegalie (Wachstumshormonexzess) eine gestörte Glukosetoleranz bzw. einen manifesten Diabetes mellitus entwickeln. Bei einem hypophysären Wachstumshormonmangel (z. B. nach Operationen eines Hypophysentumors) können Hypoglykämien auftreten.

Erkrankungen der Nebenniere

Erkrankungen der Nebennierenrinde (Morbus Addison = Hypokortizismus; Cushing-Syndrom = Hyperkortizismus; Conn-Syndrom = Hyperaldosteronismus) sowie des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) führen bei klinischer Manifestation durch die veränderten Konzentrationen ihrer spezifisch gebildeten Gegenregulationshormone v. a. bei Diabetikern zu erheblichen metabolischen Veränderungen.

Hypokortizismus

Die Ursache der primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) liegt bei etwa 80% der Betroffenen in einem Autoimmunprozess. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und M. Addison ist ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PAS) anzunehmen. Aufgrund einer erhöhten Insulinsensitivität und verminderter Glukoneogenese ist das Risiko für Hypoglykämien signifikant erhöht. Damit ist der Insulinbedarf bei Patienten mit Hypokortizismus deutlich geringer.

Hyperkortizismus

Bei Hyperkortizismus (z. B. Cushing-Syndrom) steht eine gesteigerte Glukoneogenese im Vordergrund. Der tägliche

Insulinbedarf steigt erheblich bei zunehmender Insulinresistenz. Außer bei endogener Kortisolüberproduktion ist dieser Effekt auch durch exogen zugeführte Glukokortikoide zu erreichen. Bei bis zu 85% von zuvor nicht diabetischen Personen kommt es bei Hyperkortizismus zur pathologischen Glukosetoleranz, bei etwa 25% zu einer manifesten Diabeteserkrankung.

Auch Patienten mit einem Connssyndrom bzw. einem Phäochromozytom weisen Glukosetoleranzstörungen auf.

Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

Das gleichzeitige Vorkommen verschiedener organspezifischer Autoimmunerkrankungen wird als polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PAS) bezeichnet (Tabelle 2). Es umfasst als PAS Typ 2 insbesondere Autoimmunthyreopathien, Typ-1-Diabetes, Vitiligo und einen M. Addison. Bei Vorliegen einer Vitiligo („Weißfleckenkrankheit“) muss immer an weitere Manifestationen des PAS gedacht und danach gefahndet werden.

Das PAS Typ 1 tritt als sporadische Erkrankung, aber auch als autosomal

rezessive Form auf. Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines Morbus Addison, eines Hypoparathyreoidismus und einer chronischen mukokutanen Candidose, seltener begleitet auch durch eine Autoimmunthyreopathie und Alopezie sowie eine perniziöse Anämie und Malabsorption.

Bei Typ-1-Diabetikern sollten grundsätzlich weitere Autoimmunendokrinopathien diagnostisch überprüft werden. Ein jährliches Screening ist dringend zu empfehlen. Aktuelle Daten illustrieren die große Praxisrelevanz, v. a. des gleichzeitigen Auftretens eines Typ-1-Diabetes mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (häufig Autoimmunthyreoiditis, aber auch Morbus Basedow).

Zöliakierisiko bei Typ-1-Diabetikern

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass auch die Prävalenz der Zöliakie (glutensensitive Enteropathie) bei Typ-1-Diabetikern bis zu 20-mal höher liegt als in der Normalbevölkerung. Typisch für diese Erkrankungen sind lange subklinische Verlaufsformen, sodass die klassischen Zeichen der Zölia-

kie (Durchfälle, geblähtes Abdomen, starke Gewichtsreduktion) nicht obligat gefunden werden und die klinische Diagnose erschwert ist. Ein serologisches Screening ist die beste Möglichkeit, klinisch inapparente Formen der Zöliakie schon bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zu entdecken und dann definitiv durch eine Dünndarmbiopsie zu beweisen. Die Therapie muss die Einhaltung einer glutenfreien Kost berücksichtigen.

Eine Früherkennung der Zöliakie durch die serologische Bestimmung von spezifischen Autoantikörpern ist bei Typ-1-Diabetikern in regelmäßigen (z. B. ein- bis zweijährigen) Intervallen sinnvoll.

Literatur bei der Verfasserin

Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum München-Bogenhausen, 3. Med. Klinik, Abt. für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Englschalkinger Straße 77, D-81925 München, E-Mail: schumm-draeger@extern.lrz-muenchen.de

Tabelle 2

Häufigkeit der klinischen Manifestationen des polyglandulären Autoimmunsyndroms (PAS) Typ 1 und Typ 2

Erkrankung	PAS 1 (n = 106)		PAS 2 (n = 224)	
	n	%	n	%
Morbus Addison	71	67	224	100
Chronische mukokutane Candidose	82	78	0	0
Hypoparathyreoidismus	87	82	0	0
Immunthyreopathie	11	10	154	69
Typ-1-Diabetes	2	2	117	52
Vitiligo	10	9	10	4,5
Hypogonadismus	13	12	8	3,5
Alopezie	28	26	1	0,5
Perniziöse Anämie	16	15	1	0,5
Malabsorption	26	24	0	0
Chronische aktive Hepatitis	12	11	0	0
Autoimmune Hypophysitis	+	+	+	+
Myasthenia gravis	0	0	+	+
Erkrankungsalter	Kindheit		Erwachsene	
HLA-Assoziation	Keine		B8, DR3, DR4	
Geschlechtsverhältnis (weiblich, männlich)	61/45 (1,35/1)		145/79 (1,83/1)	
+ Inzidenz nicht bekannt				

Summary

Diabetes Mellitus and Frequently Associated Endocrine Diseases

The simultaneous occurrence of type 1 or type 2 diabetes with various hormonal diseases (e.g. thyroid, adrenal, pituitary disease) is a frequent observation. A chronically poorly controlled metabolism can alter the hormone parameters of the diabetic. In contrast, an acute loss of metabolic control may be a sign of a newly manifesting hormonal disease, and needs always prompt an appropriate diagnostic work-up and treatment.

In view of the frequency both of diabetes mellitus and thyroid disease, a regular check – at least yearly and always in case of unclear worsening of diabetic control – of thyroid gland function is mandatory. The aim is to provide appropriate treatment, and thus to stabilize the patient’s metabolic status, as early as possible.

Keywords: Diabetes mellitus – Endocrine function disorders – Thyroid gland disorders – Polyglandular autoimmune syndrome (PAS)