

Autoimmunerkrankungen bei Diabetes mellitus

Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist eine organ-spezifische Autoimmunerkrankung und nicht selten mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (Tab. 1), die den Krankheitsverlauf des Diabetes häufig verschlechtern. Sie können dem Diabetes mellitus Typ I vorausgehen oder nachfolgen. Die assoziierten Autoimmunerkrankungen sind vor allen Dingen die Autoimmunthyreopathien und seltener die Autoimmunadrenatitis, aber auch die nicht-endokrinen Autoimmunerkrankungen wie Vitiligo, Alopecia totalis, Zöliakie oder atrophische Gastritis gehören dazu. Das gemeinsame Auftreten verschiedener endokriner Autoimmunerkrankungen wird als polyglanduläres Autoimmunsyndrom bezeichnet. Wegen des chronischen und subklinischen Verlaufes

und des metachronen Auftretens werden sie häufig übersehen oder spät erkannt, wenn nicht regelmäßig danach gescreent wird. Die für alle Autoimmunerkrankungen typischen Autoimmunphänomene, insbesondere die Autoantigene, erleichtern das frühzeitige Erkennen weiterer Autoimmunerkrankungen. Auch eine gründliche Familienanamnese hilft in der Diagnostik und belegt die genetischen Grundlagen der Autoimmunerkrankungen.

Diabetes mellitus

Autoimmunität

Beim Diabetes mellitus kommt es zu einer selektiven Zerstörung insulinproduzierender β -Zellen des Pankreas durch autoreaktive T-Lymphozyten. Dieser über Jahre andauernde Autoimmunprozess führt letztendlich zu einem kompletten Funktionsausfall der β -Zellen mit chronischer Hyperglykämie und der Notwendigkeit einer lebenslangen Insulinsubstitution. Schon frühzeitig, in der prädiabetischen Phase, lassen sich verschiedene Antikörper nachweisen, wie z. B. gegen Inselzellen als ICA (islet cell autoantibodies), gegen die Glutamat-Decarboxylase (anti-GAD-, 64-KD-Antigen), gegen Insulin oder gegen das Granulaprotein IA2a. Anti-GAD-Antikörper finden sich bei 80 % der Patienten bei Erstmanifestation. Inselzell-Antikörper bei 70–80 % der Patienten bei Erstmanifestation nehmen aber bei länger bestehender Erkrankung wieder ab. Die Insulinantikörper sind nur bei Kindern nachweisbar. IA2a-Antikörper können bei 50–80 % der Patienten nachgewiesen werden. Der Antikörpernachweis gelingt am häufigsten zum Zeitpunkt der Manifestation der Erkrankung, im weiteren Verlauf fallen die Antikörperspiegel häufig ab und werden negativ. Je höher der Titer und die Anzahl der Antikörper ist, um so wahrscheinlicher kommt es in den nachfolgenden Jahren zur Manifestation eines Typ-1-Diabetes. Bei Verwandten von Typ-1-Diabetikern lassen

Tabelle 1: Diabetes mellitus und assoziierte Autoimmunerkrankungen

Endokrine Autoimmunerkrankungen

- Autoimmunthyreoiditis – Hashimoto Thyreoiditis
– Morbus Basedow
- Zöliakie
- Autoimmunadrenatitis
- Autoimmunhypophysitis
- Autoimmunhypoparathyreoidismus
- Autoimmun-Oophoritis/Orchitis I
- Chronisch-mukokutane Candidiasis
- Polyglanduläre Insuffizienz Typ I
- Polyglanduläre Insuffizienz Typ II

Nicht endokrine Autoimmunerkrankungen

- Vitiligo
- Perniziöse Anämie
- Myasthenia gravis
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Sjögren Syndrom
- Primäre biliäre Zirrhose
- Alopecia

sich in einem gewissen Prozentsatz die Diabetes-typischen Antikörper nachweisen. Sie sind Teil eines multifaktoriellen Geschehen, in dem die genetische Prädisposition, Umgebungsfaktoren (Trigger durch molekulare Mimikri) und defekte immunregulatorische Mechanismen involviert sind.

Genetik

Das lebenslange Risiko, einen Typ-I-Diabetes zu entwickeln, ist erhöht bei nahen Verwandten von Typ-1-Diabetikern und beträgt ca. 6% bei den Kindern, 5% bei den Geschwistern und 30% bei eineiigen Zwillingen von Typ-1-Diabetikern gegenüber 0,4% in der Bevölkerung. Die bislang besten genetischen Marker für die familiäre Clusterbildung bei Diabetikern und Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen sind Loci innerhalb der HLA(humane Leucocyten Antigene)-Region, insbesondere Genotypen des Major Histokompatibilitäts Complexes (MHC) Klasse II auf Chromosom 6p. Es findet sich eine Korrelation zwischen bestimmten MHC-Klasse-II-Genprodukten, die auf der Zelloberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen z.B. Makrophagen exprimiert werden, und der Entstehung einer Autoimmunerkrankung. Am besten bekannt ist das erhöhte Risiko eines HLA-B27 Merkmalsträgers für eine Spondylitis ankylosans. Bei Typ-I-Diabetikern findet man gehäuft die Leukozytenantigene HLA-DR3, HLA-DR4 und HLA-DQ8 mit veränderter Peptidstruktur und damit anderen Bindungspferenzen bei der Antigenpräsentation (IDDM-1). Durch die veränderten MHC-Moleküle werden Antigene, die bei der Pathogenese des Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen, gebunden und den Rezeptoren der T-Zellen präsentiert, die für den destruktiven Autoimmunprozess verantwortlich sind. Umgekehrt schützen manche Polymorphismen mit Austausch einer Aminosäure auf der β -Kette (Aspartat in der Position 57) des HLA-DQ Antigens vor der Entwicklung eines Diabetes mellitus. Dies macht deutlich, dass weitere Faktoren für die Initiierung und den Progress des Autoimmunprozesses notwendig sind. Ein weiterer Nicht-MHC-Genort (IDDM-2), der eine hohe Assoziation zum Typ-I-Diabetes hat, ist ein Polymorphismus im Insulin-Genpromotor auf Chromosom 11p15. Weitere Gen-Loci, die als IDDM-3 bis IDDM-13 bezeichnet werden, können in Zukunft genauer definiert werden.

Autoimmunthyreopathie

Die Autoimmunthyreopathie der Schilddrüse stellt sich klinisch in zwei funktionell unterschiedlichen Erkrankungen dar, der Hashimoto-Thyreoiditis mit Unterfunktion der Schilddrüse und dem Morbus Basedow mit oder ohne endokrine Orbitopathie und Hyperthyreose. Während beim M. Basedow das Wachstum und die Funktion der Thyreozyten durch Zytokine, TSH-Rezeptor stimulierende Antikörper und Apoptose-hemmende Mechanismen angeregt werden, überwiegen bei der atrophischen Variante der Hashimoto-Thyreoiditis zytotoxische und Apoptose-fördernde Mechanismen, die zur Gewebsdestruktion sowie zum progredienten Funktionsverlust führen. Dazwischen existieren variable Übergangsformen, die sich erst im Verlauf eindeutig klassifizieren lassen, dazu gehört auch die Postpartum-Thyreoiditis, die sich in der Frühphase wie eine Basedow Hyperthyreose und in der späteren Phase wie eine atrophische Thyreoiditis darstellen kann und bisweilen im weiteren Verlauf von der Hashimoto-Thyreoiditis nicht mehr zu unterscheiden ist bzw. in diese übergehen kann. Die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Schilddrüse. Patienten mit Immunthyreopathien weisen eine genetisch verankerte familiäre und individuelle Prädisposition für andere Immunopathien endokriner (z.B. Diabetes mellitus Typ I) und nicht-endokriner Organe (z.B. Vitiligo) auf.

Autoimmunität

Die bei der Hashimoto-Thyreoiditis auftretenden Antikörper und Antigen-spezifischen T-Zellen richten sich gegen Thyreoglobulin (TG-AK), die Schilddrüsenperoxydase (TPO-AK) (früher: mikrosomale Antikörper), den TSH-Rezeptor und den Jodid-Transporter. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor sind selten und im Gegensatz zu denen beim M. Basedow meist blockierende Antikörper. Antikörper gegen den Jodid-Transporter finden sich bei 12–20% der Hashimoto-Thyreoiditis-Patienten.

Stimulierende Schilddrüsenantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) finden sich bei etwa 80–90% der Patienten mit M. Basedow mit oder ohne endokrine Orbitopathie. Neben der genetischen Prädisposi-

Übersicht

F. Raue

K. Frank-Raue:

**Autoimmunerkrankungen
bei Diabetes mellitus**

Übersicht
F. Raue
K. Frank-Raue:
Autoimmunerkrankungen
bei Diabetes mellitus

tion und Umwelteinflüssen haben Geschlechtshormone wichtige Einflüsse auf die Entwicklung der Autoimmunprozesse. Der Nachweis von Östrogen- und Androgenrezeptoren auf Immunzellen impliziert eine mögliche direkte Rolle der Hormone auf das Immunsystem und könnte als Erklärung für den Geschlechtsunterschied beim Überwiegen des weiblichen Geschlechtes für die Hashimoto-Thyreoiditis und die Aktivierung des Immunprozesses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft hindeuten. Da die Antikörper auch bei 2–10 % der schilddrüsengesunden Bevölkerung vorkommen, sollten diese durch eine TSH-Messung und eine Sonographie der Schilddrüse (diffuse oder fleckförmige Echoarmut) ergänzt werden, die Schilddrüsenszintigraphie ist in diesem Zusammenhang wenig hilfreich.

Genetik

Zwillingsstudien bei Patienten mit M. Basedow zeigen eine Konkordanz von 76 % bei monogenetischen Zwillingen, bei dizygoten Zwillingen dagegen nur von 11 %. Schilddrüsenantikörper findet man bei 50 % der Geschwister von Patienten mit Autoimmunthyreopathie. Auch für den M. Basedow findet man Assoziationen mit HLA-DR3 und -DR4. Es wurden noch weitere Genloci auf Chromosom 20q13.11 und 20q11.2 gefunden, die mit einem M. Basedow assoziiert sind. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis findet sich keine klare Assoziation zur HLA-Genregion. Eine Zusammenhang mit Genloci, die für die Entstehung des Diabetes mellitus verantwortlich sind, konnte bisher nicht festgestellt werden.

Klinische Aspekte

Ca. 5–10 % aller Typ-I-Diabetiker entwickeln im Laufe ihres Lebens eine klinisch manifeste Autoimmunthyreoiditis, wobei typischerweise der Diabetes mellitus der Schilddrüsenerkrankung um Jahre vorausgeht. Bei genauer Analyse fanden sich schon bei 28 % von Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus positive Schilddrüsenperoxydase-Antikörper, wobei nur ein Teil der Patienten eine manifeste Schilddrüsenfunktionsstörung aufwies. Auch im weiteren Verlauf entwickeln nur die Hälfte der Diabetiker mit positiven Schilddrüsen-Antikörpern eine manifeste Funktionsstörung der Schilddrüse. Dagegen ist die Manifestation eines Diabetes mellitus bei einer vorbe-

stehenden Immunthyreopathie eher ein seltenes Ereignis. Die klinische Symptomatik einer beginnenden Autoimmunthyreopathie bei Diabetes wird häufig verkannt und als Sekundärkomplikation im Rahmen des Diabetes mellitus gesehen. Die Hypothyreose geht mit vermehrten hypoglykämischen Ereignissen, bedingt durch eine verminderte Glukoseaufnahme aus dem Darm einher. Die bei der Hypothyreose vermehrt auftretenden prätibialen Ödeme und Schwellneigung können als beginnenden Nephropathie, Adynamie und Muskelschmerzen als periphere Polyneuropathie fehlinterpretiert werden. Die Hyperthyreose mit Gewichtsabnahme werden der »Stoffwechsellentgleisung«, die erhöhte Stuhlfrequenz einer autonomen intestinalen Neuropathie zugeordnet. Deshalb sollten bei Typ-I-Diabetikern routinemäßig eine TSH-Bestimmung und ggf. die Bestimmung der TPO-Antikörper einmal im Jahr vorgenommen werden.

In der Literatur wird die Häufigkeit der postpartalen Thyreoiditis (PPTD) mit 3–9 % angegeben. Frauen mit Typ-1-Diabetes haben eine 3fach höhere Inzidenz; ebenso haben Frauen mit PPTD nach einer früheren Schwangerschaft ein höheres Erkrankungsrisiko. Die PPTD ist charakterisiert durch eine passagere Hyperthyreose und/oder Hypothyreose meist innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Entbindung. 25–30 % der Frauen entwickeln eine dauerhafte Hypothyreose nach 3–5 Jahren. Längere Nachbeobachtungszeiten (bis zu 7 Jahre) zeigen, dass ca. 50 % der Frauen, die eine PPTD hatten, eine permanente Hypothyreose entwickeln, dagegen nur 5 % der Frauen, die lediglich TPO-Antikörper aufwiesen.

Autoimmunadrenalitis

Die Autoimmunadrenalitis ist die häufigste Form der Nebenniereninsuffizienz in der westlichen Welt. Es kommt zu einer Zerstörung und Atrophie der Nebennierenrinde, die begleitet ist von Autoimmunphänomenen wie die Antikörperbildung gegen Nebennierengewebe

Die Autoimmunadrenalitis zeigt genetisch die gleichen Haplotypen DR3 und DR4 wie der Diabetes mellitus. Typischerweise findet man bei 1,6 % der Diabetiker Autoantikörper gegen die 21-Hydroxylase, aber nur ein Drittel hat einen manifesten

M. Addison. Der Ausfall von Cortisol als kontrainsulinäres Hormon führt zu rezidivierenden Hypoglykämien z.T mit verminderter Hypoglykämiewahrnehmung, die bei nur einfacher Anpassung der Insulindosis und Nichtbeachtung der spezifischen Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz (vermehrte Pigmentierung der Haut, Hypotonie, Adynamie, Durchfälle) fatale Folgen haben kann (Addison Krise).

Nicht endokrine Autoimmunerkrankungen und polyglanduläre Autoimmunsyndrome

Es finden sich auch nicht-endokrine Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Vitiligo, Alopezie, Zöliakie und die perniziöse Anämie gehäuft mit endokrinen Autoimmunerkrankungen, insbesondere auch dem Diabetes mellitus Typ 1.

10 % der Typ-1-Diabetiker weisen Autoantikörper gegen Gliadin oder Endomysium auf, zeigen in der Zottenbiopsie ein entsprechendes Korrelat und sind häufig asymptomatisch. Es handelt sich um eine allergisch-autoimmune Reaktion genetisch prädisponierter Personen gegen das in Getreideprotein enthaltene Gliadin, das von CD-8-positiven Zellen erkannt wird. Die folgende Zytokinausschüttung führt zur Zerstörung der Darmschleimhaut und Antikörperbildung gegen Gliadin, Endomysium und Retikulin.

Die Vitiligo ist eine Blickdiagnose und lässt sich klinisch einfach durch die Depigmentierung der Haut nachweisen. Immunpathogenetisch handelt es sich um eine Melanozytendestruktion. Ein Drittel der

Patienten mit Vitiligo entwickelt eine Immunthyreopathie.

Eine besondere Form der Autoimmunerkrankung ist das polyglanduläre Autoimmunsyndrom (PAS), bei dem mehrere endokrine und nicht endokrine Organe betroffen sein können. Je nach Konstellation spricht man von PAS Typ I und Typ II. Beim Typ II ist ein Diabetes mellitus assoziiert mit einer Autoimmunthyreopathie, am häufigsten ein M. Basedow, gefolgt von einem Morbus Addison und gelegentlich einer perniziösen Anämie, einer Zöliakie, einer Alopezie, einem primären Hypogonadismus und/oder einer Myasthenia gravis (Schmidt-Carpenter-Syndrom). Diese Variante tritt auch familiär gehäuft auf.

Genetik

Beim PAS-Syndrom gibt es neben den sporadischen Fällen eine familiäre Häufung, beim PAS Typ I wird eine autosomal rezessiver Erbgang, beim PAS II, das häufiger familiär auftritt, ein autosomal dominanter Erbgang vermutet.

Das für PAS Typ I verantwortliche Gen wurde auf Chromosom 21q22.3 lokalisiert und als AIRE (Autoimmunregulatorgen) bezeichnet. Es kodiert für ein 545 Aminosäure langes Protein, das die Merkmale eines Transkriptionsfaktors mit 2 Zinkfingermotiven zeigt .

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I sollte bei entsprechender Familienanamnese und Klinik an das Vorliegen einer assoziierten Autoimmunerkrankung endokriner oder

Übersicht

F. Raue

K. Frank-Raue:
Autoimmunerkrankungen bei Diabetes mellitus

Tabelle 2. Symptome, die durch Autoimmunerkrankungen hervorgerufen werden können und als Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus missgedeutet werden können

Symptom	Ursache Autoimmunerkrankung
• Hypoglykämie bei vermindertem Insulinbedarf	• Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis • Hypokortisolismus bei M. Addison
• Verminderte Hypoglykämiewahrnehmung	• Hypokortisolismus bei M. Addison
• Hyperglykämie	• Hyperthyreose bei M. Basedow
• Tachykardie als autonome kardiale Neuropathie	• Hyperthyreose bei M. Basedow
• Gewichtsabnahme im Rahmen einer Stoffwechsellage	• Hyperthyreose bei M. Basedow
• Polyneuropathie	• B ₁₂ -Mangel bei perniziöser Anämie • Adynamie und Muskelschmerz bei Hypothyreose

Übersicht

**F. Raue
K. Frank-Raue:
Autoimmunerkrankungen
bei Diabetes mellitus**

Tabelle 3: Antikörper bei Immunopathien

Erkrankung	Antikörper
• Diabetes mellitus Typ I	• Inselzell Antikörper • Anti-GAD-Antikörper • Insulin-Antikörper
• Hashimoto-Thyreoiditis	• Anti-TPO-Antikörper • Anti-TG-Antikörper
• Morbus Basedow	• TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)
• Immunadrenalitis	• 21-Hydroxylase-Antikörper • 17 α -Hydroxylase-Antikörper
• Immunhypoparathyreoidismus	• Antikörper gegen Ca-sensing Rezeptor
• Zöliakie	• Gliadin-Antikörper • Endomysium-Antikörper
• Myasthenia gravis	• Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper
• Perniziöse Anämie	• Parietalzell-Antikörper (AK gegen H ⁺ -K ⁺ -ATPase) • Intrinsic-Faktor-Antikörper

nicht endokriner Art gedacht werden, zumal sie sich unter Diabetes typischen Symptomen verbergen können (Tab. 2). Der Nachweis zusätzlicher Autoimmunerkrankungen wird durch die Bestimmung der organspezifischen basalen Hormonwerte und der entsprechenden organspezifischen Autoantikörper erleichtert (Tab. 3). Wegen der Häufigkeit ist ein systematisches Screening nach Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen sinnvoll. Durch frühzeitige Intervention können so Schäden vermieden werden.

Literatur

1. Meloni A, Perniola R, Faa V, Corvaglia E, Cao A, Rosatelli MC. Delineation of the molecular defects in the AIRE gene in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients from southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:841–846.
2. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ, Trovik T, Sorheim JI, Husebye ES. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:618–623.
3. Kahaly G, Förster G, Otto E, Hansen C, Schulze G. Diabetes mellitus Typ I als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms. *Diabetes Stoffw* 1997;6:19-27.
4. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ II: Epidemiologie und Manifestationsformen. *Dtsch med Wschr* 1999;124:1 476–1 481.
5. Baker JR. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997;278:1 931–1 937
6. Zeidler A, Raffel IJ, Costin G, Shaw SJ, Buchanan TA, Noble J, Rotter JI, Palmer J, Krischer JP, Wait C, Maclaren NK. Autoantibodies and human leu-

cocyte antigen class II in first-degree family members of Mexican –American typ I diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4 957–4 962.

Verfasser

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue
Priv. Doz. Dr. med. Karin Frank-Raue
Endokrinologische Gemeinschaftspraxis
Brückenstraße 21
69120 Heidelberg