

Latenter Autoimmundiabetes

Was unterscheidet ihn vom Typ-1- und Typ-2-Diabetes?

POSTGRADUATE MEDICINE

Manche Patienten mit erhöhtem Blutzucker erhalten die Diagnose eines Typ-2-Diabetes, obwohl die klassischen Merkmale dieser Erkrankung fehlen. Oft liegt in diesen Fällen ein latenter Autoimmundiabetes vor. Wie sich dieser von den beiden gängigen Diabetesformen unterscheidet, zeigt eine Übersicht von Fadi Nabhan et al. in «Postgraduate Medicine».

Fallbeispiel: Bei einem 37-jährigen Mann wurde vor 10 Monaten ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Der Patient ist auf Sulfonylharnstoff und Metformin in Maximaldosis eingestellt. Trotz Ernährungsprogramm und regelmässigem Bewegungstraining erleidet er immer wieder Hyperglykämien. Der Patient wiegt 77 kg bei einer Grösse von 173 cm.

Auf den ersten Blick hat dieser Patient einen schlecht eingestellten Typ-2-Diabetes, zumal keine Ketoazidose feststellbar ist. Allerdings spricht zweierlei gegen die

Diagnose: Er ist für einen «Altersdiabetes» sehr jung, und er hat keine Adipositas. Der Umstand, dass die Blutzuckerkontrolle bei ihm nicht gelingt, zwingt dazu, die Diagnose zu überdenken. Wahrscheinlich leidet der Patient an einem latenten Autoimmundiabetes (engl.: Latent autoimmune diabetes of adulthood, LADA) – eine Erkrankung, die die immunologischen Charakteristika eines Typ-1-Diabetes trägt, aber nicht zwingend insulinbedürftig ist. LADA-Patienten weisen die Merkmale eines Typ-1- und eines Typ-2-Diabetes auf. Die nachweisbaren Auto-Antikörper – unter anderem gegen Glutaminsäuredecarboxylase, Inselzellen und Insulin – weisen auf den immunologischen Charakter der Krankheit hin (Tabelle). Wie beim Typ-2-Diabetes benötigen die Patienten (zunächst) kein Insulin, und sie können in unterschiedlicher Ausprägung eine Insulinresistenz aufweisen. Ein latenter Autoimmundiabetes ist gar nicht so selten. Die Prävalenz betrug in der Gesamtkohorte der berühmten UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) rund zehn Prozent. Untersucht man nur jüngere Diabetiker, sind die Raten noch deutlich höher (bis 30 Prozent).

Pathogenese

Da LADA-Patienten einen Autoimmunprozess ähnlich dem des Typ-1-Diabetes aufweisen, ist es einsichtig, dass insulinabhängigkeit sich früher entwickelt als beim Typ-2-Diabetes. Aber warum, fragt man sich, erfahren die LADA-Patienten eine langsamere Progression der Betazellzerstörung? Um diese Fragen zu beantworten, muss noch einmal an die Pathogenese des Typ-1-Diabetes erinnert werden. Hier beruht die Immunerkrankung auf einer genetischen Disposition,

Merksätze

- An einen latenten Autoimmundiabetes ist zu denken, wenn ein Diabetiker nicht insulinpflichtig ist, aber die klassischen Merkmale eines Typ-2-Diabetes (metabolisches Syndrom etc.) fehlen.
- Bei den Patienten lassen sich Autoantikörper nachweisen, die die Diagnose absichern.
- Momentan gibt es noch keine anerkannte spezifische Therapie für diese Gruppe von Diabetikern. Es wird aber eine frühzeitige Insulintherapie und der Einsatz von Glitazonen favorisiert.

und die Geschwindigkeit der Betazellzerstörung hängt unter anderem vom Alter bei Erkrankungsbeginn ab.

Patienten mit HLA-DR4-DQ8-Antigenen müssen mit einem rascheren Fortschreiten der Erkrankung rechnen. Diese aber finden sich öfter beim Typ-1-Diabetes. Auch ist gemutmasst worden, dass LADA-Patienten eine grössere Immuntoleranz aufweisen. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Patienten mit LADA eher eine Betazellzerstörung erleiden als Typ-2-Diabetiker, die schwächeren genetischen und immunologischen Merkmale im Vergleich zum Typ-1-Diabetes begründen andererseits den verzögerten Erkrankungsbeginn und das langsamere Fortschreiten.

Latenter Autoimmundiabetes

Tabelle: **Charakteristika und Behandlung von latentem Autoimmundiabetes, Typ-1- und Typ-2-Diabetes**

| Merkmale | Typ-2-Diabetes | Latenter Autoimmundiabetes | Typ-1-Diabetes |
|---------------------------------------|--|---|---|
| <i>Metabolisches Syndrom</i> | oft vorhanden | meist nicht vorhanden | nicht vorhanden |
| <i>Ketoazidose</i> | nicht vorhanden ausser unter grossem Stress | bei Diagnose nicht vorhanden, später im Stadium des Insulinmangels möglich | vorhanden, wenn Patient mit Insulin behandelt ist |
| <i>Kardiovaskuläre Komplikationen</i> | erhöht | wie bei Typ-2-Diabetes | erhöht |
| <i>Mikrovaskuläre Komplikationen</i> | erhöht | wie bei Typ-2-Diabetes | erhöht |
| <i>Pankreas-Autoantikörper</i> | negativ | positiv | positiv |
| <i>Behandlung</i> | Insulin erst im späteren Verlauf | Insulin eher erforderlich als bei Typ-2-Diabetikern | Insulin bei Diagnose erforderlich |

Diagnose

Die Diagnose eines latenten Autoimmundiabetes hängt im Wesentlichen am Nachweis der erhöhten Antikörperproduktion bei neu entdecktem, nicht insulinpflichtigem Diabetes. Die Antikörper sind nicht nur für die Diagnose ausschlaggebend, sie lassen auch Rückschlüsse über das Fortschreiten zur Insulinpflichtigkeit zu. Der Nachweis von 3 Autoantikörpern – Glutamindecarboxylase, Insellzellen und Tyrosinphosphat – bedeutet gemäss Studien, dass mit Sicherheit eine Insulinabhängigkeit eintreten wird. Glutaminsäuredecarboxylase-Antikörper scheinen die sensitivsten Marker bei Patienten mit LADA zu sein, sie können aber gelegentlich auch negativ sein. Besteht in einem solchen Fall weiter dringender Verdacht auf LADA, sollten weitere Antikörper bestimmt werden.

Antikörper sollten natürlich nicht bei jedem jüngeren Diabetespatienten ermittelt werden, sondern nur bei jenen mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen Autoimmundiabetes. Diese Patienten sind an folgenden Merkmalen zu erkennen:

- kein metabolisches Syndrom
- unkontrollierbare Hyperglykämien trotz oraler Antidiabetika
- Vorhandensein anderer Autoimmunerkrankungen

Akute und chronische Komplikationen

Patienten mit latentem Autoimmundiabetes weisen normalerweise keine Ketoazidose zur Zeit der Diagnose auf, gleichwohl steigt dieses Risiko, wenn die Patienten in das Insulinmangelstadium eintreten.

LADA-Patienten haben ein genauso hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Typ-2-Diabetiker. Hyperglykämie ist bei ihnen aber ein stärkerer Risikofaktor, zumal das metabolische Syndrom hier buchstäblich nicht ins Gewicht fällt.

Patienten mit latentem Autoimmundiabetes tragen dasselbe Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen – Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie – wie Typ-2-Diabetiker.

Pharmakologische Therapie

Auch bei LADA-Patienten geht es um die Einstellung des Blutzuckers und um die Verhinderung von Spätkomplikationen.

Sulfonylharnstoffe

stimulieren die Betazellen. Obwohl sie die Blutzuckerkontrolle ermöglichen, tragen sie womöglich das Risiko einer vermehrten Freisetzung von antigenen Produkten und tragen unter Umständen dazu bei,

den Immunprozess anzustacheln. Dass diese theoretische Möglichkeit auch praktisch bestehen könnte, dafür hat die Tokio-Studie erste Hinweise geliefert. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten die Betazellfunktion unter Sulfonylharnstoffen schneller zum Erliegen kam als unter Insulintherapie. Allerdings scheint das letzte Wort hier noch nicht gesprochen. Das gilt diesbezüglich auch für die Insulinsekretagogika wie Repaglinid (NovoNorm®) und Nateglinid (Starlix®).

Metformin

Insulinresistenz besteht wohl auch bei einem Teil der LADA-Patienten. Die Therapie mit Metformin (Glucophage®), das die Glukoneogenese hemmt und die Leber empfindlicher gegenüber Insulin macht, ist also von Nutzen. Die erhöhte Insulinsensitivität setzt den Bedarf an Insulin herab, was nach dem Gesagten womöglich die Immunzerstörung der Betazellen verlangsamen könnte. Tierexperimente haben diese theoretischen Vorteile bislang aber nicht bestätigen können.

Glitazone

Diese Medikamentenklasse, die durch Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) vertreten wird, senkt die Insulinresistenz in peripheren Geweben. Die Anwendung der Medikamente kann wohl

Latenter Autoimmundiabetes

auch die Sekretionsleistung der Betazellen erhöhen. Es gibt zum Beispiel eine Studie, in der Rosiglitazon die Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei nichtadipösen diabetischen Mäusen um mehr als 50 Prozent herabsetzte. Dieser Effekt könnte von den antiinflammatorischen Eigenschaften dieser Substanzklasse herrühren. Glitazone haben aufgrund solcher Überlegungen derzeit einen leichten Vorteil gegenüber den anderen Substanzen, meinen zumindest diese Autoren. Allerdings sind die aktuellen Empfehlungen, vermutlich wegen der hohen Kosten, noch nicht darauf eingeschwenkt.

Insulin

Insulintherapie senkt die endogene Insulinsekretion und vermag möglicherweise den Immunprozess zu verlangsamen (s.o). Es scheint so zu sein: Je höher die Betazellfunktion bei Therapiebeginn und je höher die Antikörperspiegel (Glutaminsäuredecarboxylase), desto bedeutungsvoller erscheint die Erhaltung der Betazellen. Allerdings steht auch diese Auffassung nicht widerspruchsfrei da. Vor kurzem zeigte eine Studie, dass die Insulinprävention bei Patienten mit hohem Risiko für einen Typ-1-Diabetes den Krankheitsausbruch nicht verzögern konnte. Die unterschiedlichen Ergebnisse dürften damit zusammenhängen, dass bei LADA eine langsamere Zerstörung stattfindet und die Möglichkeiten der frühen Insulintherapie entsprechend günstiger sein dürften. Allerdings muss die Möglichkeit einer frühzeitigen Insulintherapie mit den Patienten genau erörtert werden. Denn es erscheint durchaus paradox, Insulin frühzeitig einzusetzen, um eine Insulinabhängigkeit aufzuschieben. ●

Fadi Nabhan et al.: Latent autoimmune diabetes of adulthood. Unique features that distinguish it from type 1 and 2. Postgraduate Medicine 2005; 117: 7-12.

Uwe Beise

Interessenlage: Der Erstautor war bei Aventis und GlaxoSmithKline beschäftigt.