

Diagnostik und Befunde

- Labor: Routinelabor zur Überprüfung der Stoffwechselsituation (► Tab. 1.35)
- Langzeitblutdruckmessung: Tagesmittelwerte bei 149/91 mmHg, Nachtmittelwerte bei 147/85 mmHg
- Belastungs-EKG: Belastung bis 150 Watt, dann Abbruch wegen muskulärer Erschöpfung. Blutdruck 190/95 mmHg, Puls 170/min; keine Hinweise auf eine Myokardischämie
- Echokardiogramm: normale linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion), linksventrikuläre Hypertrophie und beginnende diastolische Dysfunktion erkennbar
- Duplexsonografie der hirnvorsorgenden Gefäße: keine Stenosierungen erkennbar, im Bulbus links flacher kalkdichter Plaque, Intima-Media-Dicke sonst bei 1,1 mm

Diagnosen

Typ 1-Diabetes mellitus mit begleitendem metabolischem Syndrom (klinisch und anamnestisch), unzureichend eingestelltem Bluthochdruck und Blutzuckerstoffwechsellage.

Therapie

- Intensivierung der Blutdruckmedikation, z.B. durch Hinzufügen eines Kalziumantagonisten. Ein Betablocker könnte die Insulinresistenz verstärken und die Gewichtsabnahme erschweren und sollte nur bei nachgewiesener KHK oder bei

weiterer erforderlicher Intensivierung eingesetzt werden.

- Erneuter Versuch, die Blutzuckerstoffwechsellaage durch Lebensstilintervention zu verbessern, bisherige Insulindosissteigerungen hatten immer nur kurzfristigen Erfolg.
- Einsatz eines Statins zur Erreichung des LDL-Zielwerts von < 100 mg/dl.
- Verordnung eines Blutdruckmessgeräts zur Blutdruckselbstmessung.

1.16 Typ 1-Diabetes mellitus und polyglanduläre Insuffizienz

T. Haak

1.16.1 Fallbeispiel: Typ 1-Diabetes mellitus bei Hypothyreose und Nebenniereninsuffizienz

Klinisches Bild

Die 27-jährige, sehr schlanke Zahnarzthelferin ist seit ihrem 16. Lebensjahr an einem Typ 1-Diabetes mellitus erkrankt. Im Rahmen einer Routineuntersuchung war vor vier Jahren ein erhöhter TSH-Wert als Ausdruck einer Hypothyreose aufgefallen. In Verbindung mit den erhöhten Antikörpern ge-

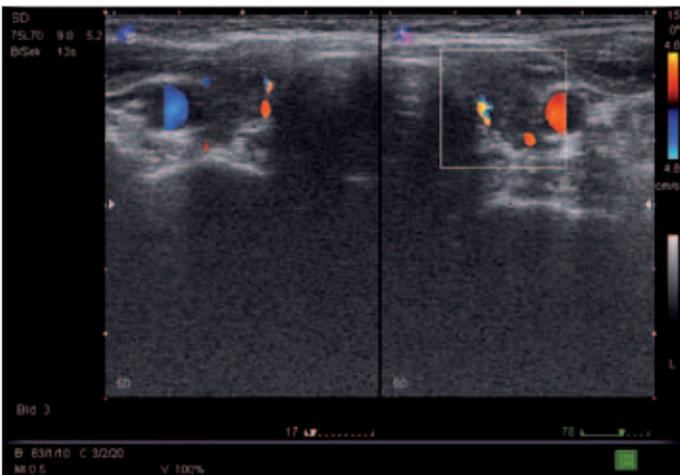


Abb. 1.8 Sonografie (Farbdoppler) einer Hashimoto-Thyreoiditis (mit freundlicher Genehmigung von Jürgen G. Schneider, Nuklearmedizin Klinik „Ob der Tauber“, Bad Mergentheim).

gen Thyreoglobulin (TPO-Antikörper) und dem typischen sonografischen Bild einer Hashimoto-Thyreoiditis war die Diagnose entsprechend schnell gestellt (► Abb. 1.8) Unter Substitution mit 100 µg Levothyroxin ist die Patientin euthyreot. Die Patientin wurde jetzt wegen gehäufter Hypoglykämien, besonders am Vormittag, die im letzten Jahr viermal zu Notarzteinsätzen geführt hatten, aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis in eine Diabetesfachklinik überwiesen. Seit einem Jahr fühlt sich die Patientin sehr müde und beruflich zunehmend überfordert.

Aktuelle Therapie

Prandiales Insulin, schnelles Insulinanalogon morgens 1 IE/KE, mittags 1,5 IE/KE, abends 2 IE/KE; NPH-Insulin morgens 8 IE, vor dem Zubettgehen 16 IE; Korrekturregel morgens 60er Regel, mittags 40er Regel, abends 40er Regel, vor dem Zubettgehen 40er Regel auf einen Zielwert von 120 mg/dl. Auffällig bei dieser Patientin ist die verschobene Tagesrhythmik der Insulinsensibilität. Üblicherweise ist die Insulinsensibilität morgens am geringsten, da hier der zirkadianen Rhythmik folgend besonders viele kontrainsulinäre Hormone (Kortisol, Wachstumshormon) im Blut vorhanden sind. Mittags ist die Insulinsensibilität am geringsten und abends nimmt sie wieder etwas zu. Die Patientin hat jedoch morgens den niedrigsten KE-Faktor und injiziert eine deutlich geringere Menge eines Verzögerungsinsulins als vor dem Zubettgehen. Klinisch auffällig sind auch die Hypoglykämien vorwiegend am Morgen, so dass unter Würdigung des Gesamtbilds der Verdacht auf eine Nebenniereninsuffizienz geäußert wird.

Diagnostik und Befunde

- Klinisches Routinelabor: Das klinische Routinelabor ist einschließlich der Elektrolyte normal.
- HbA1c, Schilddrüsenwerte FT3, FT4 und TSH: Ergebnisse siehe ► Tab. 1.36.
- Durchführung eines Nebennierenstimulationstests mit dem ACTH-Analogon Synacthen (250 µg/i.v.), Bestimmung von ACTH zum Zeitpunkt 0, sowie Kortisol zum Zeitpunkt 0, 30 und 60 Minuten: Ergebnisse siehe ► Tab. 1.36.

Tab. 1.36 Ergebnisse der Funktionsdiagnostik.

Messparameter	Messergebnis	Referenzbereich
HbA1c	7,2	4,4–6,1 %
TSH	1,41	0,35–4,5 mU/l
ft3	3,96	3,5–6,5 pmol/l
ft4	18,3	10–19,8 pmol/l
ACTH	126	< 46 pg/ml
Kortisol basal	3,8	5–20 µg/dl
Kortisol 30 min nach Gabe von 250 µg Synacthen (ACTH-Analogon)	10,1	> 20 µg/dl

TSH: Thyreoid-stimulierendes Hormon, ft3, ft4: freies Triiodthyronin bzw. Tetraiodthyronin, ACTH: adrenokortikotropes Hormon.

Interpretation des klinischen Befundes

Bei der Patientin findet sich ein leicht erhöhter HbA1c-Wert, der Folge des absichtlich durch die Patientin erhöht gehaltenen Blutzuckers zur Vermeidung von Unterzuckerungen ist. Des Weiteren zeigt sich eine stabile Substitution der Hypothyreose, erkennbar an normalen Werten für TSH, ft3 und ft4, so dass die Substitutionsdosis von 100 µg L-Thyroxin pro Tag beibehalten wurde. Pathologisch sind jedoch die Laborergebnisse im Rahmen der Untersuchungen der adrenergen Funktion. Das hypophysäre Steuerhormon ACTH ist deutlich erhöht als Ausdruck einer primären Nebenniereninsuffizienz. Entsprechend lässt sich im dynamischen Test das endogene Kortisol auch nicht durch ACTH stimulieren. Zusammen mit dem Typ 1-Diabetes mellitus, der Hashimoto-Thyreoiditis und der Nebenniereninsuffizienz liegt somit ein Carpenter-Syndrom vor. Hieraus erklärt sich auch die hohe Insulinsensitivität am Morgen, erkennbar an dem geringen Insulinbedarf und der Unterzuckerungsneigung am Vormittag.

Weiterer klinischer Verlauf

Entsprechend dem Befund erhält die Patientin zunächst eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison in einer Dosierung von 20mg am Morgen und 10mg am Mittag. Sie wird entsprechend aufgeklärt, dass sie die Hydrocortison-Dosis selbstständig erhöhen muss, wenn krankheitsbedingter Stress oder Ähnliches auftritt. Des Weiteren erhält die Patientin einen Notfallausweis, den sie stets bei sich zu führen hat, um in lebensbedrohlichen Situationen auf die Nebenniereninsuffizienz hinzuweisen. Unter der Substitution ändert sich bei der Patientin der Insulinbedarf, so dass jetzt morgens der Blutzucker stark ansteigt. Entsprechend wurde das NPH-Insulin morgens auf 16 IE und der KE-Faktor auf 2,5 IE/KE erhöht. Hierunter finden sich stabile Blutzuckerläufe und die Hypoglykämie neigung am Vormittag ist verschwunden. Im weiteren Verlauf kann bei der schlanken Patientin die Substitutionsdosis auf 10-5-0mg reduziert werden.

Fazit für die Praxis

Gerade beim Typ 1-Diabetes mellitus sollte man auch an weitere Autoimmunphänomene denken. Besonders weit verbreitet ist die autoimmune Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis) und nicht selten findet sich auch eine Insuffizienz der adrenergen Achse. Wird dies übersehen, so droht bei vielen Patienten die Erstmanifestation im Rahmen einer Addison-Krise, die bei Verknennung durchaus auch heute noch letal verlaufen kann. Patienten mit dieser Befundkonstellation einer polyglandulären Insuffizienz sollten endokrinologisch mitbetreut werden.

1.17 Typ 1-Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen

T. Haak

1.17.1 Fallbeispiel: Typ 1-Diabetes mellitus und Hyperthyreose

Klinisches Bild

Der 63-jährige Rentner stellt sich im August in der diabetologischen Schwerpunktpraxis vor, da sein Blutzucker zunehmend entgleist und er sich insgesamt nicht gut fühlt. An diabetologischen Folgekomplikationen liegt eine Retinopathie und eine diffuse Koronarsklerose vor. Im vergangenen Jahr hatte er deswegen zwei Herzkatheteruntersuchungen gehabt und zuletzt vor vier Wochen eine Ballondilatation der rechten Koronararterie mit nachfolgender Stentimplantation erhalten. Entsprechend der Außentemperatur schwitzt der Patient stark und ist tachykard mit einer Herzfrequenz von 102 Schlägen/min. Der Blutzuckerlauf während der letzten Tage zeigt eine zunehmende Hyperglykämie mit einem mittleren Blutzucker von 180mg/dl. Klinisch fällt bei dem Patienten auch ein feinschlägiger Tremor der Finger auf. Die Blutzuckerentgleisung in Verbindung mit der Tachykardie und dem Schwitzen sowie dem feinschlägigen Tremor lässt eine Hyperthyreose vermuten. Entsprechend wird das weitere diagnostische Prozedere veranlasst.

Diagnostik und Befunde

- Blutabnahme zur Bestimmung von HbA1c, fT3, fT4, TSH, TSH-Rezeptor-Antikörper und Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (Anti-TPO-Antikörper) (► Tab. 1.37): Der HbA1c-Wert von 8,5% spiegelt den entgleisten Blutzucker wider. Das supprimierte TSH in Verbindung mit den erhöhten Werten für fT3 und fT4 sind Ausdruck einer floriden Hyperthyreose. Die TSH-Rezeptor-Antikörper und die Anti-TPO-Antikörper sind negativ, so dass eine Basedow-Erkrankung und eine akute Immunthyreopathie weitestgehend ausgeschlossen sind.

Tab. 1.37 Laborbefunde.

Messparameter	Messergebnis	Referenzbereich
HbA1c	8,5	4,4–6,1%
TSH	< 0,01	0,35–4,5 mU/l
ft3	7,4	3,5–6,5 pmol/l
ft4	24,9	10–19,8 pmol/l
Anti-TPO-Antikörper	72	< 100 U/l
TSH-Rezeptor-Antikörper	0,8	< 1,5 U/l

TSH: Thyreidea-stimulierendes Hormon, ft3, ft4: freies Triiodthyronin bzw. Tetraiodthyronin, TPO: thyreoidale Peroxidase.

- Klinische Untersuchung der Schilddrüse durch Palpation: Die Schilddrüse ist bei dem Patienten leicht vergrößert zu tasten, wobei der rechte Schilddrüsenlappen größer erscheint als der linke. Schmerzen hat der Patient hierbei nicht, so dass von einer Thyreoiditis de Quervain nicht auszugehen ist.
- Sonografie der Schilddrüse: Im Ultraschall findet man einen großen Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens, mit duplexsonografischer Flussvermehrung, was Ausdruck einer starken Durchblutung dieses Bereichs ist (► Abb. 1.9). Es erhärtet sich damit der Verdacht auf ein dekompenziertes autonomes Adenom.

Therapie

Nach Kenntnisnahme der Befunde wird nach stationärer Einweisung sofort eine thyreostatische Therapie mit Thiamazol i.v. begonnen. Die Dosis des Betablockers wird bei dem Patienten erhöht, so dass der Patient statt Metoprolol 100 mg nun Metoprolol 200 mg erhält. Zur Sicherung der Diagnose wird nach zwei Monaten ein Schilddrüsen-szintigramm veranlasst, das bei noch normalem Uptake des radioaktiven Nuklids auch eine Anreicherung im Bereich der Knotenstruktur sowie eine Nichtspeicherung im übrigen Schilddrüsenareal ergibt. Damit ist die Diagnose eines autonomen Adenoms gesichert (► Abb. 1.10). Das Szintigramm zu einem früheren Zeitpunkt wäre sinnlos gewesen, da die Schilddrüse durch das iodhaltige Kontrastmittel für die Koronarangiografie vier Wochen vor Diagnosestellung noch blockiert gewesen wäre.

Weiterer Verlauf

Unter der thyreostatischen Therapie normalisieren sich innerhalb von drei Wochen die Schilddrüsenwerte. Auch klinisch geht es dem Patienten unter Betablocker deutlich besser. Während zunächst die Insulindosis durch Anheben des Basalinsulins korrigiert wurde, konnte im weiteren Verlauf das Basalinsulin wieder reduziert werden. Nach entsprechender Vorbereitung erhielt der Patient eine Radioiodtherapie, bei der die fokale Schilddrüsen-autonomie beseitigt wurde.

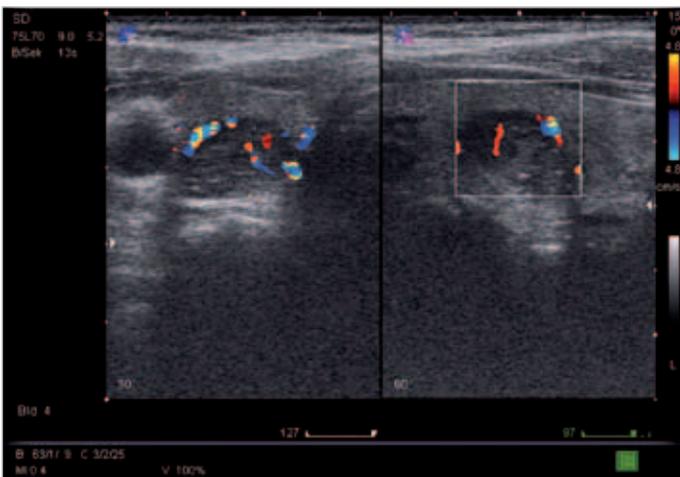


Abb. 1.9 Sonografie eines dekompenzierten autonomen Schilddrüsenadenoms (mit freundlicher Genehmigung von Jürgen G. Schneider, Nuklearmedizin Klinik „Ob der Tauber“, Bad Mergentheim).

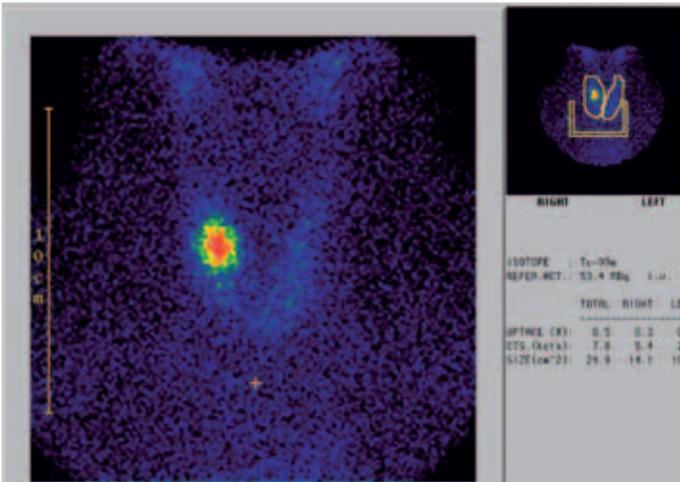


Abb. 1.10 Schilddrüsenszintigramm: Sicherung der Diagnose eines autonomen Adenoms (mit freundlicher Genehmigung von Jürgen G. Schneider, Nuklearmedizin Klinik „Ob der Tauber“, Bad Mergentheim).

Fazit für die Praxis

Schilddrüsenerkrankungen sind weit verbreitet. Die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose sind Autonomien. Aus diesem Grunde sollte stets an eine Hyperthyreose gedacht werden, wenn eine entsprechende Klinik zusammen mit einer Stoffwechselferschlechterung auftritt. Auch macht es Sinn, bei dem Patienten mindestens jährlich das TSH zu kontrollieren, um sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose rechtzeitig zu erkennen. Empfehlenswert sind auch regelmäßige sonografische Kontrollen der Schilddrüse, um Knoten innerhalb der Schilddrüsen zu erkennen und bei Vorliegen von Knoten durch ein Szintigramm deren Funktionalität zu bestimmen. Dies spielt insbesondere deswegen eine Rolle, weil Menschen mit Diabetes mellitus gehäuft einer Kontrastmittelexposition ausgesetzt werden, beispielsweise bei Koronarangiografien. Vor jeder Kontrastmittelexposition sollte daher die Schilddrüse sorgfältig untersucht werden.

1.18 Typ 1-Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen

B. Lippmann-Grob

1.18.1 Fallbeispiel: Behandlung der Dyslipidämie bei Typ 1-Diabetes mellitus

Klinisches Bild

Ein 42-jähriger Mann mit einem seit 18 Jahren bestehenden Typ 1-Diabetes mellitus stellt sich beim Diabetologen vor, weil er wegen eines schweren Herzinfarkts eines Freundes über sein kardiovaskuläres Risiko sprechen möchte. Er hat gehört, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit Diabetes erhöht sein soll und hat wegen des Ereignisses Gesprächsbedarf. Der Patient ist Nichtraucher, seine Familienanamnese bzgl. früher kardiovaskulärer Ereignisse ist leer. Es besteht nach eigenen Aussagen des Patienten bisher keine Retinopathie (letzte Untersuchung vor einem Dreivierteljahr). Der Mann joggt 2-mal/Woche jeweils 5–10 km.

Körperliche Untersuchung

Größe 180 cm, Gewicht 78 kg, Blutdruck 130/80 mmHg. Bei der körperlichen Untersuchung kein auffälliger Befund, keine Hinweise für eine

Neuropathie, keine signifikanten Veränderungen an den Injektionsstellen.

Diagnostik und Befunde

- Blutabnahme zur Bestimmung des HbA1c-Wertes und internistisches Routinelabor mit Lipidwerten: unauffälliges Blutbild, HbA1c mit 7,0% an der oberen Grenze des Zielbereichs, UACR mit 15 mg Albumin/g Kreatinin unauffällig, Gesamt-Cholesterin 250 mg/dl, HDL-Cholesterin 40 mg/dl, LDL-Cholesterin 170 mg/dl, Triglyzeride 170 mg/dl
- Ruhe-EKG: unauffälliger Kurvenverlauf; erhaltene respiratorische Sinusarrhythmie

Im Hinblick auf die Gesamtsituation ist zu überlegen, ob für eine komplette Aussage zum kardiovaskulären Risiko zusätzlich ein Belastungs-EKG und eine Ultraschalluntersuchung der Karotiden durchgeführt werden sollte.

Diagnosen

Typ 1-Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie.

Therapie

1. Es besteht in Verbindung mit dem Diabetes eine Behandlungsindikation für die Hyperlipidämie. Als Standardpräparat wird in dieser Situation am ehesten ein Statin zum Einsatz kommen. Der Effekt der Intervention sollte in einem Zeitraum von ungefähr sechs Wochen überprüft werden.
2. Bei einem HbA1c-Wert von 7,0% wird die Lipidhöhung wohl nicht durch die Qualität der Diabeseinstellung bedingt sein. Es sollte jedoch versucht werden, die Diabeseinstellung noch etwas zu verbessern (zur Beurteilung der Entwicklung wäre die Kenntnis früherer HbA1c-Werte sinnvoll).

In den Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) von 2007 wird diskutiert, ob nicht Menschen mit Typ 1-Diabetes mellitus wegen des mit dem Alter steigenden kardiovaskulären Risikos ab dem 40. Lebensjahr grundsätzlich mit einem Statin behandelt werden sollten. Menschen mit einem Typ 1-Diabetes mellitus im Alter zwischen 18 und 39 Jahren sollten dann ein Statin bekommen, wenn

Tab. 1.38 Zielwerte für die Lipideinstellung bei kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus.

Parameter	Zielwert
Gesamtcholesterin	< 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl bei Männern > 50 mg/dl bei Frauen
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl
HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein.	

weitere Risikofaktoren (Nephropathie, schlechte Diabetes-Einstellung, Retinopathie, Hochdruck, Elemente des metabolischen Syndroms oder eine positive Familienanamnese für frühe kardiovaskuläre Ereignisse) vorliegen.

Die ► Tab. 1.38 zeigt Zielwerte für die Lipideinstellung bei kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus.

Führt der Einsatz eines Statins auch nach Dosissteigerung nicht zur Erreichung der angegebenen Zielwerte (► Tab. 1.38), sollte die Erweiterung der Therapie mit Ezetimib oder bei zusätzlich erhöhten Triglyzeriden mit einem Nikotinsäurederivat überlegt werden. Der Einsatz eines Nikotinsäurepräparats führt oft zu einem ebenfalls gewünschten Anstieg des HDL-Cholesterins.

Literatur

- [1] Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies of Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention-ES-FT.pdf>; Stand: 05.12.2011
- [2] The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-diabetes-FT.pdf>; Stand: 05.12.2011

1.19 Insulinunverträglichkeit und Antikörperbildung bei Insulintherapie

K. Zink

1.19.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Symptome der Insulinallergie reichen von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle bis zu generalisierten anaphylaktischen Reaktionen, dem Arthus-Phänomen und Typ-IV-Allergien vom verzögerten Typ.

Als Allergen kommen das Insulin selbst, bzw. die subkutan gebildeten Insulinkomplexe in Frage, ebenso natürlich weitere Inhaltsstoffe der Insulinpräparationen, wie z.B. die Konservierungsmittel (häufig Phenol und Kresol) oder die Verzögerungsmittel (z.B. Protamin). Pennadeln sind häufig mit Silikon benetzt, auch hier können Allergien bestehen.

1.19.2 Fallbeispiel 1: Rötungen an den Injektionsstellen nach Umstellung auf Insulin detemir

Klinisches Bild

Eine 22-jährige Patientin mit seit fünf Jahren bestehendem Typ 1-Diabetes mellitus stellt sich in der Praxis zur Untersuchung vor. Sie führt eine

intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) mit NPH-Insulin morgens und abends mit Bolusgaben eines schnell wirksamen Analoginsulins zu den Mahlzeiten durch. Der letzte HbA1c-Wert betrug 7,2%. Bei der Durchsicht der Blutzuckerprotokolle fällt ein inkonstant hoher Nüchternblutzucker auf, hin und wieder auch ein hoher postprandialer Wert morgens (► Tab. 1.39). Der Injektionszeitpunkt liegt spät abends auf 23:00 Uhr, morgens unter der Woche um 6:30 Uhr, am Wochenende ca. 8:00 Uhr. Der sporadisch gemessene 3-Uhr-Blutzucker liegt zwischen 80 und 110 mg/dl. Aufgrund der erhöhten Nüchternwerte erfolgt eine Umstellung auf ein lang wirksames Insulinanalogon (Detemir).

Durch die Umstellung auf das Insulin detemir haben sich die morgendlichen Blutzuckerwerte stabilisiert, ohne dass vermehrt nächtliche Hypoglykämien aufgetreten sind.

Nach weiteren drei Monaten stellt sich die Patientin erneut vor, da sich jeweils 2–3 Tage nach Detemir-Injektion um die Einstichstelle eine Rötung entwickelt.

Körperliche Untersuchung

Am Abdomen zeigen sich drei und am Oberschenkel jeweils eine erhabene Induration. Die Stelle ist überwärmt, gerötet und sehr druckschmerzhaft.

Tab. 1.39 Blutzuckerprofil der Patientin vor Umstellung auf Insulin detemir. Blutzuckerangaben in mg/dl.

	morgens	postprandial	mittags	abends	vor der Nacht
Montag	134	198	145	95	112
Dienstag	195	185	120	105	95
Mittwoch	220	198	98	85	135
Donnerstag	145	220	212	135	75
Freitag	245		98	107	71
Samstag	296		125	89	144
Sonntag	212	156	99	125	102

Diagnostik

Eigentlich nicht erforderlich, denn es handelt sich hier um eine klassische Blickdiagnose. Bei Zweifel könnte am Rücken eine Insulininjektion mit Markierung erfolgen.

Differenzialdiagnostisch würde bei einer Insulinpumpentherapie eine lokale Abszessbildung an der Kathetereinstichstelle in Frage kommen, dies ist im Allgemeinen aber ein einzelner lokalisierter Prozess.

Therapie

Die Therapie besteht in der Meidung des Allergens, d. h. die Patientin muss in diesem Fall wieder auf ein anderes Insulin umgestellt werden. Da hier das Dawnphänomen der Grund für den Einsatz von Insulin detemir war, könnte ein anderes lang wirksames Insulinanalogon (z. B. Glargin) versucht werden. Eine Desensibilisierung erscheint nicht praktikabel.

1.19.3 Fallbeispiel 2: Entwicklung von juckenden Papeln an der Injektionsstelle kurz nach Insulininjektion

Klinisches Bild

Ein 26-jähriger Patient mit seit einem Jahr bestehendem Typ 1-Diabetes mellitus stellt sich in der Praxis vor. Er ist auf eine intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) mit einem NPH-Insulin morgens und abends und einem Normalinsulin zu den Mahlzeiten eingestellt. Fünf Minuten nach den Insulininjektionen bildet sich eine 8–10 mm große juckende Papele um die Injektionsstelle. Systemische Reaktionen sind bisher nicht aufgetreten. Der Blutzuckerstoffwechsel wurde bisher nicht beeinflusst. Der Patient fühlt sich gering beeinträchtigt. Weitere Allergien oder eine Atopie bestehen nicht.

Körperliche Untersuchung

Am Abdomen zeigen sich zwei kleine Restpapeln. Ansonsten sind die Insulinspritzstellen unauffällig, keine Lipohyper- oder atrophien.

Diagnostik

Die Allergiediagnostik hinsichtlich der Insuline ist mittlerweile außerhalb von spezialisierten Zentren sehr schwierig geworden. Alle Insulinhersteller stellen keine Test-Kits mit den Inhaltsstoffen ihrer Insuline mehr zur Verfügung, so dass eine separate Testung z. B. auf Protamin, Kresol, Phenol etc. außerhalb dieser Zentren nicht mehr möglich ist. In der Praxis kann nur ein Prick-Test oder Intrakutantest mit den gängigen Insulinen durchgeführt werden.

Hier wurde ein Intrakutantest mit allen gängigen Insulinpräparationen, Histamin- und Kochsalzlösung durchgeführt. Es zeigen sich deutliche Reaktionen auf alle Normalinsuline, geringe Reaktionen auf NPH-Insulin und lang wirksame Analoginsuline, keine Reaktion auf kurz wirksame Analoginsuline.

Auf eine spezifische IgE-Bestimmung kann verzichtet werden.

Therapie

Wahrscheinlich handelt es sich in diesem Fall um eine Allergie gegen die subkutan ausgebildeten Insulinhexamere. Da beim Intrakutantest die kurz wirksamen Insulinanaloge keine Reaktion gezeigt haben, sollten diese zur Mahlzeit eingesetzt werden, die Reaktion auf die NPH-Insuline könnte versuchsweise mit einem oral eingenommenen Antihistaminikum therapiert werden. Möglich wäre auch die Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie.

1.19.4 Fallbeispiel 3: Ausbildung von Papeln und Urtikaria nach Insulininjektion

Klinisches Bild

Eine 35-jährige Patientin mit seit 12 Jahren bestehendem Typ 1-Diabetes mellitus stellt sich in der Praxis vor. Sie ist auf intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) mit einem kurz wirksamen Insulinanalogon zu den Mahlzeiten eingestellt, als Basisinsulin wird Insulin glargin einmal spät-abends injiziert. 5–10 Minuten nach den Insu-

lininjektionen bilden sich Papeln aus, ebenso am Stamm eine Urtikaria. Als systemische Reaktion werden Palpitationen und Schwellungen im Mund und Rachenraum angegeben. An weiteren Allergien bestehen eine Gräser und Pollenallergie. Die Vortherapie bestand aus NPH-Insulin zweimal täglich sowie Normalinsulin zu den Mahlzeiten, auch hier traten die gleichen Symptome auf. Ein Versuch mit oralen Antihistaminika und auch mit einem Steroid hatte nur kurzfristig zu einer Beschwerdelinderung geführt.

Körperliche Untersuchung

Die Insulinspritzstellen sind bis auf einzelne kleine Papeln unauffällig, keine Lipohyper- oder atrophien. Eine Urtikaria besteht zum Vorstellungszeitpunkt nicht.

Diagnostik

Da bei dieser Patientin eine systemische Reaktion besteht, sollte die weitere Abklärung unter stationären Bedingungen in einem Zentrum mit Erfahrung in der Abklärung von Insulinallergien und der Möglichkeit zur Desensibilisierung erfolgen.

Die Laboruntersuchung ergab hochtitrige insulin-spezifische IgE-Antikörper (32 kU/l), jedoch keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Protamin oder Latex.

Hier wurde ein Intrakutantest mit allen gängigen Insulinpräparationen, Histamin- und Kochsalzlösung durchgeführt. Es zeigen sich deutliche Reaktionen auf alle Normalinsuline, geringe Reaktionen auf NPH-Insulin und lang wirksame Analoginsuline, keine Reaktion auf kurz wirksame Analoginsuline.

Auf eine spezifische IgE-Bestimmung kann verzichtet werden.

Therapie

Wahrscheinlich handelt es sich in diesem Fall um eine Allergie gegen die subkutan ausgebildeten Insulinhexamere. Da beim Intrakutantest die kurz wirksamen Insulinanaloga keine Reaktion gezeigt haben, sollten diese zur Mahlzeit eingesetzt werden, die Reaktion auf die NPH-Insuline könnte versuchsweise mit einem oral eingenommenen Antihistaminikum therapiert werden.

2 Typ 2-Diabetes mellitus

2.1 Früherkennungsmaßnahmen bei Typ 2-Diabetes mellitus

M. Hempen

2.1.1 Fallbeispiel: Selbsttest zur Diabetesrisiko-Abschätzung

Klinisches Bild

Ein 57-jähriger Versicherungsangestellter hat von seinem vier Jahre älteren Bruder von einem Test zur Diabetesrisiko-Abschätzung im Internet gehört. Bei dem Bruder wurde aufgrund des Tests ein Typ 2-Diabetes mellitus diagnostiziert.

Er führt den Test ebenfalls durch und beantwortet die entsprechenden Fragen. Die Testauswertung zeigt, dass sein Fünf-Jahres-Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, bei knapp 10% liegt. Etwas verunsichert sucht der Patient seinen Hausarzt auf. Erhöhte Blutzuckerwerte waren bei ihm bisher nicht bekannt.

Praxistipp

Risikotests

Zur Früherkennung eines Typ 2-Diabetes mellitus eignen sich verschiedene Risikotests, die vom Patienten selbst durchgeführt werden können. Hierbei werden neben den Körpermaßen und der kardiovaskulären Anamnese auch Daten zu Bewegung und Essverhalten abgefragt. Der daraus resultierende Punktestand repräsentiert das Fünf- oder Zehn-Jahres-Risiko, an einem Diabetes mellitus zu erkranken (► Kap. 6).

Anamnese

Der Patient ist beschwerdefrei, verheiratet, hat keine Kinder, raucht nicht, trinkt aber jeden Abend 1–2 Flaschen Bier. Sein Vater hatte im Alter von 82 Jahren einen Schlaganfall.

Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, benigne Prostatahyperplasie.

Vormedikation: Ramipril 5 mg 1-mal/d, Simvastatin 20 mg 1-mal/d, Tamsulosin 0,4 mg 1-mal/d.

Der Patient hat bereits seit Jahren einen verstärkten Harndrang und muss – trotz Medikamenteneinnahme – auch nachts häufiger Wasser lassen. Keine vermehrte Müdigkeit oder Gewichtsabnahme. Außer gelegentlichen Spaziergängen am Wochenende kaum körperliche Beanspruchung bei sitzender Berufstätigkeit. Seine Essgewohnheiten beschreibt er wie folgt: meist nur kleines Frühstück (zwei Scheiben Toast mit Marmelade, eine Tasse Kaffee), mittags meist Fleisch in der Kantine, abends zuhause gemischte Kost, jedoch häufig erneut Fleisch und häufig warme Mahlzeiten.

Körperliche Untersuchung

Größe 173 cm, Gewicht 88,5 kg, BMI 29,6 kg/m², Taillenumfang 116 cm. Der Blutdruck beträgt 135/85 mmHg, die Temperatur 36,8 °C. Auskultatorisch und palpatorisch lässt sich ein unauffälliger Befund von Herz, Lunge und Abdomen erheben. Die Inspektion der Füße und die orientierende neurologische Untersuchung sind unauffällig.

Diagnostik und Befunde

- Bestimmung des HbA1c, Routinelabor und Lipiddifferenzierung: Ergebnisse siehe ► Tab. 2.1
- Schnelltest auf Albumin im Urin: unauffällig

Verlauf

Eine Woche später bestellt der Arzt den Patienten zur Besprechung der Laborparameter ein. Er informiert ihn über die Abweichungen und klärt ihn über die vorläufige Diagnose einer gestörten Nüchtern glukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) auf. Der HbA1c liegt zwar über der Norm, bei einem Wert von 6,2% lässt sich ein Diabetes mellitus jedoch weder sicher ausschließen (notwendig wäre ein HbA1c < 5,7%) noch bestätigen (notwendig wäre ein HbA1c ≥ 6,5%) [1]. Zur weiteren Diagnostik ist nun ein oraler Glukosetoleranztest

Tab. 2.1 Ergebnisse der Blutuntersuchung.

Messparameter	Messergebnis	Referenzbereich
glykämische Werte		
Glukose	114	70–100 mg/dl
HbA1c	6,2	4,4–6,1 %
klinische Chemie		
Natrium	138	135–145 mmol/l
Kalium	3,9	3,5–5,0 mmol/l
Kreatinin	0,9	0,7–1,2 mg/dl
GFR nach MDRD-Formel	>60	60,0–120,0 ml/min
Fettstoffwechsel		
Triglyzeride	205	50–170 mg/dl
Gesamtcholesterin	221	50–200 mg/dl
LDL-Cholesterin	110	< 100 mg/dl
HDL-Cholesterin	32	> 35 mg/dl

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein.

(oGTT) angezeigt. Der Test wird einige Tage später nach normaler kohlenhydratreicher Kost, anschließender zehnstündiger Nahrungskarenz und weitgehend weiterer Einhaltung der Testvorgaben durchgeführt (Testdurchführung im Sitzen oder Liegen sowie Rauchverbot während der Durchführung, s. auch Toolbox S.263). Die Ergebnisse des oGTT sind in ► Tab. 2.2 dargestellt.

Diagnosen

Bei dem Patienten liegt neben einer gestörten Nüchterglukose auch eine gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) vor, entsprechend einem Prädiabetes. Es gibt keinen Hinweis für einen manifesten Diabetes mellitus.

Die weiteren Erkrankungen wurden anamnestisch bereits erhoben: arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, benigne Prostatahyperplasie.

Tab. 2.2 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztests.

Zeitpunkt	Blutzuckerwert
nüchtern	119 mg/dl
1-h-Wert	220 mg/dl
2-h-Wert	189 mg/dl

Praxistipp

Prädiabetes

Die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität werden neben der IFG vor allem durch die IGT erhöht. Liegen IFG und IGT gemeinsam vor, steigt die kombinierte jährliche Progressionsrate hin zum Diabetes mellitus gegenüber dem Vorliegen einer jeweils einzelnen Störung stark an (jährliche Progressionsraten für IFG 2,5 %, IGT 3,8 %, IFG & IGT 9,8 %) [2].

Im konkreten Fall sollte es das vorrangige Ziel sein, den Glukosestoffwechsel zu verbessern und den Übergang in einen manifesten Diabetes mellitus zu vermeiden. Grundsätzlich kann dieses Ziel durch eine Lebensstiländerung erreicht werden (s. auch Toolbox ► Kap. 10 und ► Kap. 11).

Weitere Untersuchungen:

- Urineiweißdifferenzierung
- Sonografie des Abdomens
- Sonografie der supraaortalen Gefäße
- Echokardiografie und Ergometrie
- Augenhintergrundbeurteilung

Weiterer Verlauf

Der Patient erhält eine erste Ernährungsberatung und Ernährungsbroschüren sowie Broschüren über Bewegungsprogramme zur Gewichtsreduktion. Insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Ko-Erkrankungen und zur Erhebung des Status der durch die vorliegende Glukosestoffwechselstörung potenziell gefährdeten Organe überweist der Hausarzt den Patienten zur Evaluierung des Augenhintergrunds zu einem Augenarzt und zur Durchführung einer Echokardiografie, einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens sowie einer Ultraschalluntersuchung der supraaortalen Gefäße mit Bestimmung der Intima-Media-Dicke und einer Urineiweißdifferenzierung zu einem

Internisten. Der Internist stellt eine grenzwertige Septumdicke des Herzens in der Echokardiografie fest, passend zu einer beginnenden hypertensiven Herzerkrankung. Die übrigen Befunde sind erfreulicherweise unauffällig.

Nach drei Monaten stellt sich der Patient zur Kontrolluntersuchung bei seinem Hausarzt vor. Durch Ernährungsumstellung und Erhöhung der täglichen Bewegung konnte er sein Körpergewicht von ehemals 88,5 kg auf nun 86 kg reduzieren (BMI 28,7 kg/m²). Tags darauf wird der Patient zur Bestimmung des HbA1c einbestellt. Der HbA1c beträgt nun 5,9%.

Aufgrund der neuen Ergebnisse liegt nun keine Glukosestoffwechselstörung mehr vor. Der Patient, der viel Freude am Nordic Walking gefunden hat, berichtet, dass er eine weitere Gewichtsreduktion plane, um so auch die antihypertensive bzw. die cholesterinsenkende Therapie reduzieren oder ggf. absetzen zu können.

Fazit für die Praxis

1. Zur Früherkennung eines Typ 2-Diabetes mellitus eignen sich verschiedene Risikotests (FINDRISK, Diabetes Risiko Test [DRT]), die vom Patienten selbst durchgeführt werden können. Hierbei werden neben Körpermaßen und kardiovaskulärer Anamnese auch Daten zu Bewegung und Essverhalten abgefragt. Der daraus resultierende Punktestand repräsentiert das Fünf- oder Zehn-Jahres-Risiko, an einem Diabetes mellitus zu erkranken. Der heute zunehmend verwendete FINDRISK-Test ist eine deutsche Adaptation des ursprünglich in Finnland entwickelten FINDRISC. Wegen der mit 92% hohen Sensitivität eignet sich der Test trotz relativ geringer Spezifität von 49% sehr gut als Screeningverfahren, um eine etwaige Gefährdung aufzudecken [5].
2. Ein besonderes Augenmerk sollte auf dem gleichzeitigen Vorhandensein von Typ 2-Diabetes mellitus und kardiovaskulären Begleiterkrankungen liegen. Besondere Bedeutung kommt der Kombination Diabetes und Bluthochdruck zu, da hierdurch mikroangiopathische Prozesse – z. B. Nephropathien oder Retinopathien – stark verschlechtert werden.

Ähnliches gilt für die Kombination eines Diabetes mit einer Dyslipidämie, wobei hierdurch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch vermehrte Ablagerung atheromatöser Plaques erhöht wird. Eine optimale Einstellung aller – insbesondere der kardiovaskulären – Ko-Erkrankungen ist zur Progressionsverhütung der genannten Organschäden essenziell.

3. Die Ergebnisse des oGTTs können bei Zweituntersuchungen um bis zu 16,7% gegenüber der ersten Messung variieren. Für die Nüchtern-glukose wird eine Varianz von bis zu 5,7% angegeben, für den HbA1c von bis zu 3,6% [6]. Ggf. müssen deshalb einzelne Tests – insbesondere der oGTT – zur Verifizierung wiederholt werden.

Literatur

- [1] Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG. Stellungnahme zur Verwendung des HbA1c als Biomarker zur Diagnoseerhebung. Im Internet: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/pressemitteilungen/ha1c-wert_diabetesdiagnose.php; Stand: 08.12.2011
- [2] Engberg S, Vitisen D, Lau C et al. Progression to impaired glucose regulation and diabetes in the population-based Inter99 study. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 606–611
- [3] Koordination und Qualität in der Prävention (Deutsche Diabetes Stiftung). Leitfaden Prävention Diabetes mellitus Typ 2. 2006. Im Internet: http://www.koquap.de/fileadmin/user_upload/documents/NAFDM_Leitfaden_Mai2006.pdf; Stand: 19.12.2011
- [4] Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 725–731
- [5] Schuppenen A, Jacobey H, Bornstein S et al. FINDRISK-Development of a questionnaire to estimate the risk of diabetes. *Ernährungs-Umschau* 2006; 53: 386
- [6] Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL et al. Short-term variability in measures of glycaemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14): 1545–1551