

Blickdiagnostisch zum seltenen Befund

Diabetische Ketoazidose

Dr. med. univ. (A) Elisabeth Krischer^a; Petra Schnyder^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Katrin Frauenknecht^b; Dr. med. Regina Streuli^a

^a Innere Medizin, Spital Lachen AG, Lachen; ^b Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Hintergrund

Wir berichten über einen ungewöhnlichen Fall einer schweren diabetischen Ketoazidose mit einer seltenen Ätiologie. Die Pathophysiognomie führte uns zu einer überraschenden Diagnose und zog weitere Abklärungen nach sich. Schliesslich führte eine Operation zur Heilung des Diabetes mellitus.

Fallbericht

Anamnese

Ein 37-jähriger Patient wurde uns vom Notfallarzt mit nicht messbar hohem Blutzucker und einer seit einer Woche rasch progredienten Dyspnoe zugewiesen. Der Patient berichtete von einem ausgeprägten Durstgefühl, rezidivierendem, postprandialem Erbrechen in den letzten Tagen und Obstipation seit drei Wochen. Die persönliche Anamnese war unauffällig, es bestand keine Medikamenteneinnahme.

Status und erste Befunde

Der adipöse Patient (185 cm, 125 kg, Body Mass Index 36,5 kg/m²) präsentierte sich in einem stark reduzierten Allgemeinzustand mit auffälliger Tachypnoe (Atemfrequenz 35/min), hypertonem Blutdruck (160/100 mm Hg), Sinustachykardie (122/min) und ausgeprägt trockenen enorale Schleimhäuten. Laborchemisch zeigte sich eine Hyperglykämie mit schwerer metabolischer Azidose, Ketonurie und stark erhöhter Serumsmolalität (Tab. 1).

Tabelle 1: Laborbefunde bei Eintritt.

Laborwert	Resultat	Referenzbereich
Serumglukose	41,9 mmol/l	3,9–6,1 mmol/l
pH	7,0	7,35–7,45
Bicarbonat	2 mmol/l	22–26 mmol/l
pCO ₂	6 mm Hg	35–45 mm Hg
pO ₂	86 mm Hg	80–100 mm Hg
Anionenlücke	20 mEq/l	8–16 mEq/l
Serumlaktat	4,51 mmol/l	0,5–2,2 mmol/l
Ketonkörper im Urin	4+	0+
Serumsmolalität	343 mosmol/kg	275–300 mosmol/kg

pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck.

Aufgrund der schweren metabolischen Azidose mit Hyperglykämie bestand initial der Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose (DKA) im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1 mit absolutem Insulinmangel. Hinweise für einen exzessiven Konsum von Süssgetränken, die Einnahme diabetogener Medikamente oder einen Alkoholexzess als prädisponierende Faktoren für die sehr hohe Plasmaosmolalität beziehungsweise die Entwicklung einer Ketoazidose fanden sich nicht. Eine entsprechende notfallmässige intravenöse Rehydrierung, Verabreichung von intravenösem Insulin sowie Kaliumsubstitution wurden eingeleitet und der Patient wurde auf die Intensivstation aufgenommen.

Weitere Befunde

In der klinischen Untersuchung fielen aussergewöhnliche morphologische Charakteristika auf. So zeigte der Patient grobe Gesichtszüge, eine Makroglossie sowie grosse, grobe Hände und Füsse. Er berichtete, dass ihm seine Militärschuhe nicht mehr passen würden. Des Weiteren leide er an einer Hyperhidrose und an einer unbehandelten arteriellen Hypertonie. Laborchemisch zeigten sich stark erhöhte Werte für das humane Wachstumshormon (hGH; 1274,1 pmol/l, Normbereich <182 pmol/l), den «insulin-like growth factor 1» (IGF-1; 133,7 nmol/l, Normbereich 10,7–31,3 nmol/l) und für Prolaktin (156,7 ng/ml, Normbereich 3,4–19,4 ng/ml). Die weitere Überprüfung der Hypophysenhachsen ergab einen hypogonadotropen Hypogonadismus. Eine relevante Nebenniereninsuffizienz bei eher tiefem Nüchtern-Kortisol-Wert konnte mittels Synacthen-Test ausgeschlossen werden (Tab. 2). Erhöhte Anti-

Tabelle 2: Hormonstatus.

Hormon	Resultat	Referenzbereich
Kortisol	179,5 nmol/l	100–540 nmol/l
Prolaktin	156,7 ng/ml	3,4–19,4 ng/ml
hGH	1274,1 pmol/l	<182 pmol/l
IGF-1 (Somatomedin-C)	133,7 nmol/l	10,7–31,3 nmol/l
FSH, Follicotropin	3,6 U/l	1,0–12,0 U/l
Lutropin	2,5 U/l	1,1–8,8 U/l
Testosteron (gesamt)	4,75 nmol/l	8,33–30,19 nmol/l
SHBG	12,1 nmol/l	17,1–77,6 nmol/l

hGH: «human growth hormone»; IGF-1: «insulin-like growth factor 1»; FSH: follikelstimulierendes Hormon; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin.



Elisabeth Krischer

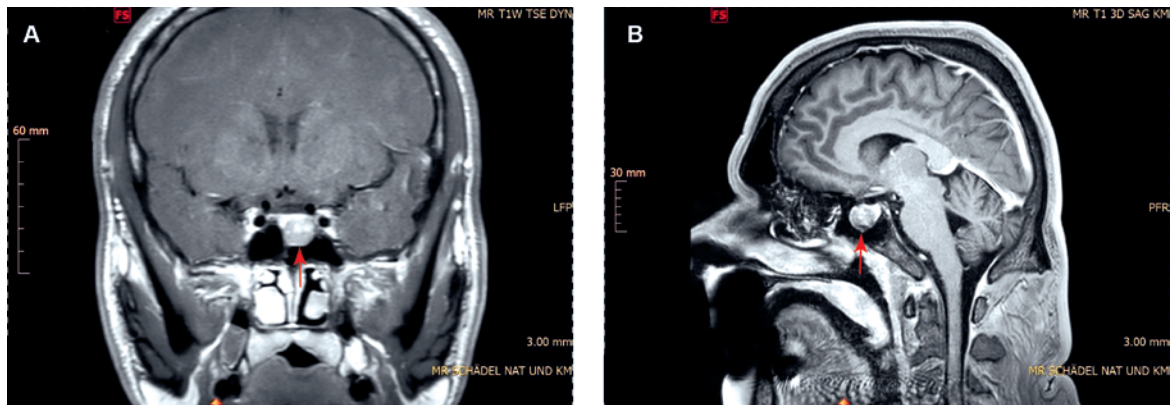


Abbildung 1: Magnetresonanztomographie der Hypophyse, Frontal- (A) und Sagittalschnitt (B): 1,8 × 1,5 cm messende selläre Raumforderung (rote Pfeilköpfe), Verlagerung des Hypophysenstiels nach paramedian links, Ausdehnung bis zum linken Sinus cavernosus. Kein Kontakt mit der Arteria carotis interna, keine Kompression des Chiasma opticum. © Institut Radiologie, Spital Lachen AG.

Glutamatdecarboxylase- (GAD), Anti-Thyrosinphosphatase- (IA2) und Anti-Inselzellen-Antikörper als Hinweis auf einen Diabetes mellitus Typ 1 konnten nicht nachgewiesen werden.

Diagnose

Bei akromegalischen Gesichtszügen, grossen Händen und Füssen, suggestiver Anamnese sowie deutlich erhöhtem hGH und IGF-1 wurde die Verdachtsdiagnose einer Akromegalie mit hyperosmolarer ketoazidotischer Blutzuckerentgleisung gestellt. Auf die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests zur Bestätigung der Diagnose wurde in Anbetracht der entgleisten Stoffwechselleage verzichtet. Ein Magnetresonanztomogramm (MRT) der Sella/Hypophyse zeigte eine 1,8 cm × 1,5 cm messende Raumforderung, einem Hypophysenmakroadenom entsprechend (Abb. 1A–B).

Therapie und Verlauf

Im weiteren Verlauf erfolgte ein Wechsel von der intravenösen Insulingabe auf eine intensiviertere Insulintherapie nach Basis-Bolus-Schema mit Insulin degludec und aspart; bei bestehender Insulinresistenz wurde zusätzlich die Einnahme von Metformin begonnen. Das Glukosemonitoring erfolgte mittels eines Flash

Glukose-Messsystems. Die Blutzuckereinstellung gestaltete sich problemlos.

Der Patient wurde zur Adenomexstirpation an ein Zentrumsspital überwiesen. Die endoskopische transnasale, transsphenoidale Adenomektomie mit intraoperativem 3-Tesla-MRT gelang komplikationslos ohne Hinweise auf Resttumorgewebe.

Histologisch ergab sich ein für «pituitary-specific positive transcription factor 1» (PIT-1) positives Hypophysenadenom mit Expression von hGH und Prolaktin, was die initiale Verdachtsdiagnose einer Akromegalie bestätigte (Abb. 2A–B).

Im Rahmen der Akromegalieabklärung erfolgten weitere Untersuchungen. Echokardiographisch zeigte sich eine Kardiomegalie mit leicht dilatiertem, exzentrisch hypertrophem linkem Ventrikel mit normaler systolischer Funktion ohne regionale Motilitätsstörungen. Endoskopisch wurden mehrere Polypen im Kolon gesehen und abgetragen. Histologisch handelte es sich um tubuläre Adenome und hyperplastische Polypen. Eine Schlafoximetrie deutete auf ein schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom hin.

Innerhalb eines Monats postoperativ konnten die Insulintherapie sowie Metformin bereits ganz ausgeschlichen werden. Sechs Monate postoperativ fanden

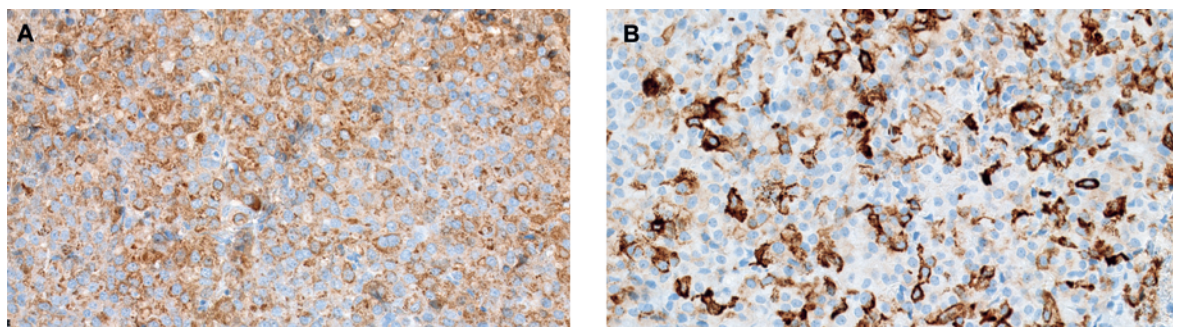


Abbildung 2: Histopathologie: Repräsentative Bilder der Tumorzellen mit zytoplasmatischer Immunreaktivität für «human growth hormone» (hGH; A) und Prolaktin (PRL; B). Massstab-Balken: 50 µm.

sich normwertige Blutzuckerspiegel und ein HbA_{1c} von 5,3%. Das hGH zeigte sich normalisiert mit 0,4 mg/l (Ziel <1 mg/l), was eine vollständige Remission sehr wahrscheinlich machte, auch wenn das IGF-1 mit 55,9 nmol/l (Normbereich 10,7–31,3 nmol/l) noch leicht erhöht war. Der im Vergleich zu hGH verzögerte postoperative Abfall von IGF-1 kann unter anderem durch eine verlängerte Halbwertszeit des «IGF-binding proteins» bedingt sein. Zudem ist die Messung des IGF-1 anfällig für präanalytische und analytische Störfaktoren und wird durch verschiedene Parameter wie Geschlecht, Glukosemetabolismus oder Growth-Hormone-(GH)-Rezeptorpolymorphismus beeinflusst [1]. Der präoperative hypogonadotrope Hypogonadismus, der durch die Hyperprolaktinämie und den Tumormasseneffekt verursacht worden war, normalisierte sich postoperativ ebenso wie der Prolaktinspiegel. Ein Verlaufs-MRT der Sella/Hypophyse ergab keine Hinweise auf einen Resttumor oder ein Rezidiv. Die arterielle Hypertonie war unter Perindopril 5 mg noch ungenügend kontrolliert, die echokardiographische Verlaufskontrolle zeigte sich unverändert zum Vorbefund.

Diskussion

Gemäss einer französischsprachigen Akromegalie-Datenbank mit Daten aus Frankreich, Liège (Belgien) und Lausanne (Schweiz) von 1999–2004, die 519 Patientinnen und Patienten umfasst, liegt die Prävalenz des sekundären spezifischen Diabetes mellitus bei Akromegalie bei 22,3%. In dieser Kohorte war bei 9,6% der Betroffenen die Erstdiagnose des Diabetes mellitus noch vor Diagnose der Akromegalie erfolgt [2].

Die DKA als führendes Krankheitsbild, das in unserem Fall zur Erstvorstellung und letztlich zur Diagnose der Akromegalie führte, ist mit etwa 1% aller an Akromegalie Erkrankten laut einer japanischen Kohorte mit 860 Betroffenen (1980–2011) sehr selten [3]. Bei einer Literaturrecherche auf Pubmed («Acromegaly AND Ketoacidosis») fanden sich hierzu wenige Fallbeispiele.

Die DKA ist meist Folge eines absoluten, unter gewissen Umständen aber auch eines relativen Insulinmangels. Insulin fördert die Aufnahme von Glukose ins Gewebe. In Abwesenheit von Insulin führen gegenregulatorische Hormone (Kortisol, GH, Katecholamine und Glukagon) zur Energiebereitstellung durch Lipolyse und Stimulation der Glukoneogenese sowie Glykogenolyse. Die gesteigerte endogene Glukoseproduktion und verminderte Glukoseaufnahme ins Gewebe haben eine Hyperglykämie zur Folge. Die gesteigerte Lipolyse mit Freisetzung freier Fettsäuren führt zur Bildung von Ketonkörpern in der Leber und somit zur Entwicklung einer Ketoazidose. Infolge der Glukosurie kommt es zur

osmotischen Diurese mit Polyurie und konsekutiver Hypovolämie, die zur Laktatazidose führt. Die zur Verhinderung einer Lipolyse benötigte Insulinkonzentration ist geringer als die, welche für die Aufnahme von Glukose ins Gewebe benötigt wird. Erst bei Unterschreitung dieser geringeren Insulinkonzentration, insbesondere durch die zunehmende Glukotoxizität mit Beta-Zell-Dysfunktion und abnehmender Insulinsekretion, kommt es bei relativem Insulinmangel auch zu einer Ketoazidose.

Differentialdiagnostisch muss bei einer DKA neben einem Typ-1-Diabetes mit absolutem Insulinmangel auch an Formen eines «ketosis-prone diabetes» (KPD) gedacht werden. Anhand der A β -Klassifikation können vier Diabetes-Formen unterschieden werden, je nach Vorliegen von Autoantikörpern (A+ respektive A-), und funktioneller Reserve von Beta-Zellen (β + respektive β -; gemessen anhand des C-Peptids als Mass der Insulinproduktion der Beta-Zellen). Diabetesbetroffene mit «A- β » weisen die typische Konstellation eines Typ-2-Diabetes auf und stellten etwa 50% der KPD-Patientinnen und -Patienten in einer multiethnischen Population der USA. Sie können sich infolge länger bestehender Glukotoxizität mit einer DKA präsentieren, weisen aber im Langzeitverlauf nach Besserung der glykämischen Stoffwechsellaage eine Unabhängigkeit von Insulin auf. Der pankreoprive Diabetes, in der A β -Klassifikation mit «A- β » bezeichnet, macht etwa 20% der KPD-Fälle aus [4]. Trigger sind meist Infektionen, Traumata, Operationen, fehlende oder zu geringe Insulinapplikationen, «sodium glucose linked transporter 2»-(SGLT-2)-Hemmer und diabetogene Medikamente. Auch bei anderen spezifischen Diabetesformen kann es in seltenen Fällen zu ketoazidotischen Entgleisungen kommen (Morbus Cushing, Phäochromozytom, Hyperthyreose).

Die Pathogenese des Diabetes und der seltenen DKA bei Akromegalie erklärt sich wie folgt: Die Akromegalie entsteht infolge einer autonomen Überproduktion von hGH, das meist von einem hypophysären Adenom produziert wird und die Bildung von IGF-1 primär in der Leber induziert. HGH stimuliert die hepatische Produktion von Glukose durch Glukoneogenese sowie durch Glykogenolyse. HGH stimuliert auch die Lipolyse, insbesondere in viszeralem und subkutanem Fettgewebe. Die gesteigerte Lipolyse resultiert dann in einer hepatischen Ketonproduktion. In der Skelettmuskulatur führt hGH zur Aufnahme von freien Fettsäuren und zur Produktion von Triglyzeriden. Somit kommt es zur hGH-induzierten Insulinresistenz an Myozyten mit einem Shift von der Aufnahme und Utilisation von Glukose hin zur gesteigerten Aufnahme und Nutzung von freien Fettsäuren. HGH und IGF-1 führen also an Hepatozyten, Myozyten und Adipozyten zu einer

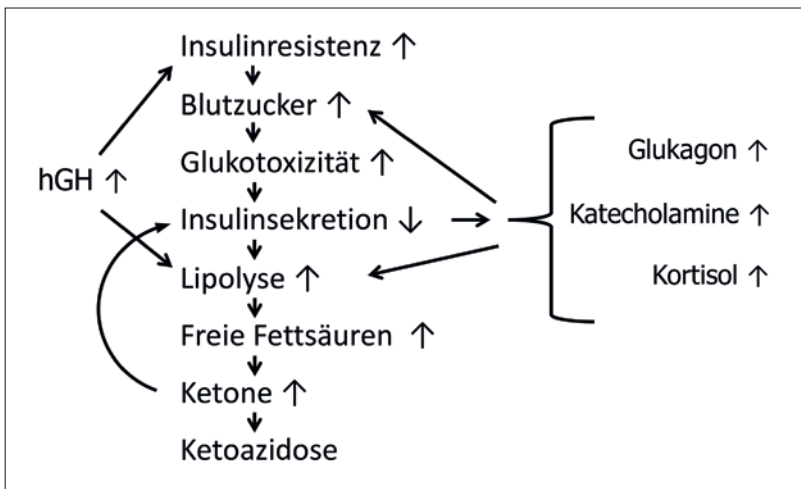


Abbildung 3: Pathogenese der diabetischen Ketoazidose bei Akromegalie.
hGH: «human growth hormone».

Insulinresistenz, woraus sich ein Diabetes entwickeln kann. Durch einen vermehrten hepatischen Glukose-Output sowie eine verminderte Glukoseaufnahme in die Muskulatur kommt es zur weiteren Erhöhung der Serumglukose. Persistierend erhöhte Glukosespiegel führen zu Glukotoxizität mit Beta-Zell-Dysfunktion, was zu einem Verlust der Insulinsekretion führt und die Hyperglykämie weiter verschlimmert. Zusätzlich zum relativen Insulinmangel liegt ein Überschuss an gegenregulatorischen Hormonen (Kortisol, Katecholamine, Glukagon) vor und es kommt zu einer weiteren Aktivierung der Lipolyse und Steigerung der Ketogenese über die bereits geschilderte Wirkung der gegenregulatorischen Hormone [5] (Abb. 3).

Die DKA bei Akromegalie kann durch bestimmte Faktoren wie Infekte, Operationen, kardiovaskuläre Ereignisse oder übermäßigen Süssgetränkekonsum, aber auch durch Kohlenhydratrestriktion, Alkoholex-

zesse, Einnahme von diabetogenen Medikamenten (wie Glukokortikoiden, Psychopharmaka), SGLT-2-Hemmer oder das Absetzen einer Therapie mit Somatostatinanaloga getriggert werden [3]. Ein prädisponierender Auslöser für die Entwicklung einer DKA konnte in unserem Fall jedoch nicht eruiert werden.

Die Therapie der Wahl bei Akromegalie sollte die operative Resektion des Adenoms sein, wobei jedoch nur knapp 65% der Betroffenen eine langjährige biochemische Remission erzielen. Bleibt diese aus, besteht die Option einer Behandlung mittels stereotaktischer Radiochirurgie oder erneuter chirurgischer Intervention sowie die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie, wobei der Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellaage berücksichtigt werden muss [1]. Die Somatostatinrezeptorliganden (SRL) Octreotid und Lanreotid haben keinen relevanten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel, der Dopaminagonist Cabergolin kann zu einer Besserung des Diabetes führen, während Pasireotid (SRL) bei Patienten mit unkontrollierter diabetischer Stoffwechsellaage wegen des Risikos einer Blutzuckerentgleisung nicht empfohlen wird. Der Wachstumshormon-Rezeptorantagonist Pegvisomant zeigt eine gute IGF-1-Kontrolle und hat einen positiven Einfluss auf den Blutzucker. Eine Kombinationstherapie, besonders von SRL und Pegvisomant, kann bei ungenügendem Therapieerfolg unter einer Monotherapie in den meisten Fällen zu einer dauerhaften Remission führen [6].

Des Weiteren haben auch Prävention und Kontrolle von Akromegalie-assoziierten Symptomen und Komorbiditäten einen hohen Stellenwert, um das klinische Ergebnis zu verbessern.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorinnen haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552–61.
- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: Data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):877–84.
- Yoshida N, Goto H, Suzuki H, Nagasawa K, Takeshita A, Okubo M, et al. Ketoacidosis as the initial clinical condition in nine patients with acromegaly: A review of 860 cases at a single institute. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):127–32.
- Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(3):292–302.
- Vijayakumar A, Yakar S, Leroith D. The intricate role of growth hormone in metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:32.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–51.

Korrespondenz:
Dr. med. univ. (A)
Elisabeth Krischer
Spital Lachen AG
Oberdorfstrasse 41
CH-8853 Lachen
elisabeth.krischer[at]
spital-lachen.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus sollten auch sekundäre Ätiologien (Typ-3-Diabetes) in Betracht gezogen werden, wie der vorliegende Fall aufzeigt.
- Mögliche Trigger einer diabetischen Ketoazidose sind Typ-1-Diabetes, pankreopriver Diabetes oder «ketosis-prone diabetes», fehlende oder zu geringe Insulinapplikationen, Infektionen, Traumata, kardiovaskuläre Ereignisse, Operationen, SGLT-2-Hemmer, diabetogene Medikamente, eine länger bestehende Glukotoxizität oder Exazerbation von Glukotoxizität durch exzessiven Süssgetränkekonsum bei relativem Insulinmangel, Alkoholexzesse sowie ein Therapiestopp von Somatostatinanaloga.
- Auffällige Morphologien können als Erkennungsmerkmal von Krankheitsbildern dienen.
- Nach erfolgreicher Operation eines Hypophysenadenoms mit Normalisierung von hGH kommt es zu einer Verbesserung der Insulinresistenz und im besten Fall auch zu einer Normalisierung des Glukosestoffwechsels – auch bei Erstmanifestation mit einer schweren Ketoazidose.