

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie

der Heinrich- Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

**Vergleich von Patientenmerkmalen und Risikofaktoren des  
Insulin-Autoimmun-Syndroms (Hirata-Syndrom) zwischen  
asiatischen und nicht-asiatischen Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lisa Oest

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Zweitgutachter: PD Dr. Volker Burkart

## Publikation

L. Oest, M. Roden, K. Müssig. Comparison of patient characteristics between East Asian and non-East Asian patients with insulin autoimmune syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Nov 14. doi:10.1111/cen.14634.

## Zusammenfassung (deutsch)

Das Insulin-Autoimmun-Syndrom (IAS), auch Morbus Hirata genannt, beschreibt spontane hyperinsulinämische Hypoglykämie-Episoden, die auf das Vorhandensein hoher Titer von Insulin-Autoantikörpern (IAA) zurückzuführen sind. Die vorliegende Arbeit widmete sich der klinischen und laborchemischen Charakterisierung des IAS. Der Fokus dieser Arbeit lag auf dem Vergleich zwischen asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten. Insbesondere galt es Faktoren, die das Auftreten des IAS begünstigen, herauszuarbeiten. Da das IAS bei nicht-asiatischen Patienten selten ist, kommt es bei hypoglykämischer Symptomatik oft zu Fehldiagnosen, welche unnötige und kostspielige Untersuchungen auslösen. Diese Arbeit soll daher zu einem besseren Verständnis des (insbesondere bei europäischen Patienten) seltenen Krankheitsbildes beitragen, um dieses schneller zu diagnostizieren und rechtzeitig und effizient zu behandeln. Mit Hilfe von PubMed wurde bis Mai 2019 eine Suchstrategie mit den Stichwörtern „insulin autoimmune syndrome“ und „Hirata disease“ durchgeführt. Es wurden 4911 Artikel abgerufen, von denen 208 Fallberichte/Fallserien enthielten. Ein eigener, unveröffentlichter Fall wurde ebenfalls berücksichtigt. Im Hinblick auf die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden aus den aus der Suche resultierenden Artikeln folgende Parameter erfasst: Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, Symptome, Symptombdauer, Zustand bei Auftreten der Hypoglykämien, Vorerkrankungen, Medikamente, Humanes-Leukozyten-Antigen (HLA)-Typ, Laborbefunde, Therapien und Therapie-Ansprechen. Für die Analyse der klinischen Daten wurden die Patienten in asiatische und nicht-asiatische Patientengruppen aufgeteilt, um die möglichen Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen zu erfassen. Die gesamte Analyse wurde mit dem Statistik-Software-Programm JMP 14.0 durchgeführt. Der mittlere BMI betrug bei den nicht-asiatischen Patienten  $26,0 \pm 5,3$   $\text{kg/m}^2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), während die asiatischen Patienten einen deutlich niedrigeren BMI aufwiesen ( $22,3 \pm 4,0$   $\text{kg/m}^2$ ). Im Hinblick auf das Alter und die Geschlechterverteilung bestanden zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten keine Unterschiede. Klinische Symptome traten bei den nicht-asiatischen Patienten häufiger auf. Die asiatischen Patienten nahmen vermehrt Thyreostatika, Alpha-Linolensäure, und Alpha-Mercaptopropionylglycin (Alpha-MPG) ein, im Gegensatz dazu nahmen die nicht-asiatischen Patienten häufiger Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Antibiotika, Protonen-Pumpen-Hemmer und Glukokortikoide ein. Wie der Medikation zu entnehmen ist, wurden bei den asiatischen IAS-Patienten vermehrt die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow beobachtet. Die Glukoseparameter, wie niedrigster gemessener Glukosewert, HbA1c, Insulin, C-Peptid und Positivität der Insulinautoantikörper, waren in beiden Gruppen ähnlich, unabhängig von der Diabetes mellitus-Diagnose. HLA-DRB1\*0406 war bei den asiatischen Patienten der häufigste HLA-Typ, wohingegen bei den nicht-asiatischen Patienten die HLA-Typen DRB1\*0403 und \*0404 vermehrt detektiert wurden. Insgesamt erhielten die nicht-asiatischen Patienten öfter eine Therapie als die asiatischen Patienten. Zudem zeigten Letztere einen günstigeren Krankheitsverlauf als die nicht-asiatischen Patienten. Bestimmte Trigger, wie die Einnahme von Sulfhydryl (SH)-Gruppen enthaltende Medikamente, auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition scheinen bei beiden Patientenpopulationen eine wichtige Rolle für das Auftreten des IAS zu spielen. Dafür, dass die vorgenannten Medikamente als Trigger fungieren, spricht, dass nach Absetzen der auslösenden Medikamente die Symptomatik und die anfangs erhöhten Insulin- und IAA-Werte sich regredient zeigten.

## Zusammenfassung (englisch)

Insulin autoimmune syndrome (IAS), also known as „Hirata disease“, is characterized by spontaneous hyperinsulinemic hypoglycemia episodes in the presence of high titers of insulin autoantibodies. The presented doctoral thesis focuses on the clinical and laboratory chemical characterization of the IAS. This thesis focuses on the comparison between Asian and non-Asian IAS patients. A main aspect was to identify factors which favor the occurrence of the IAS. Since the occurrence of the IAS is uncommon in non-Asian patients, often other causes of hypoglycemia are considered, leading, thus, to false diagnoses and unnecessary and costly examinations. Therefore, this doctoral thesis aims to contribute to a better understanding of this rare disease (in particular in European patients), in order to enable a quicker diagnosis and timely and efficient treatment.

With the help of PubMed a search was performed until May 2019 using the search terms “insulin autoimmune syndrome” and “Hirata disease”. 4911 articles were retrieved, of which 208 contained case reports/case series. In addition, an own, unpublished case was included. The following parameters were retrieved from the articles found via the search strategy: age, body mass index (BMI), sex, symptoms, duration of symptoms, state of health during occurrence of hypoglycemia, concomitant diseases, concomitant medications, human leukocyte antigen (HLA) types, parameters of glucose metabolism, therapies, and responses to therapies. The patients were divided into Asian and non-Asian patient groups in order to identify possible differences between these patient groups. The entire analysis was performed by use of the statistics software program JMP 14.0.

The mean BMI was  $26.0 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$  (mean  $\pm$  standard deviation) in the non-Asian patients, while the Asian patients had a significantly lower BMI ( $22.3 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ ). There were no differences in age and sex distribution between the Asian and non-Asian IAS patients. Clinical symptoms appeared more frequently in the non-Asian patients. The Asian patients more frequently took anti-thyroid medications, alpha lipoic acid, and alpha mercaptopropionylglycine (alpha-MPG), whereas the non-Asian patients more frequently took angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, antibiotics, proton pump inhibitors and glucocorticoids. In accordance with the concomitant medication, the autoimmune disease Graves' disease was more often observed in Asian IAS patients. Lowest glucose value, HbA1c, insulin, C-peptide and IAA positivity were comparable in both groups, independent on diabetes diagnosis. HLA-DRB1\*0406 was the most frequent HLA type in Asian patients, whereas in non-Asian patients the HLA types DRB1\*0403 and \*0404 were detected more frequently. Overall, the non-Asian patients received therapy more frequently than the Asian patients. In addition, the latter showed a more favorable course of disease than the non-Asian patients.

Certain triggers, such as the intake of drugs containing sulfhydryl (SH) groups, based on a genetic predisposition, seem to be of importance for the occurrence of IAS in both patient populations. The assumption that the aforementioned drugs are triggers results from the observation that after discontinuation of the triggering drugs, the symptoms and the initially elevated insulin and IAA levels regressed.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Suchstrategie-Auswahl der Artikel und Patienten .....	6
Abbildung 2 Krankheitsverlauf der Asiatischen und Nicht-Asiatischen Patienten .....	24

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Metabolische Laborparameter der vorgestellten Patientin zum Zeitpunkt der Erstvorstellung .....	10
Tabelle 2	Patientencharakteristika der asiatischen und nicht-asiatischen Fälle .....	11
Tabelle 3	Symptome der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	13
Tabelle 4	Arten der Hypoglykämien bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	14
Tabelle 5	Begleiterkrankungen der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	16
Tabelle 6	Begleitmedikation der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	19
Tabelle 7	Parameter des Glukosestoffwechsels der asiatischen und nicht-asiatischen .....	21
Tabelle 8	HLA-Typen der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	22
Tabelle 9	Behandlungen der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten .....	23

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADA	American Diabetes Asscoiation
ALA	Alpha-Linolensäure
Alpha-MPG	Alpha-Mercaptopropionylglycin
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GTT	Glutathion
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
IAA	Insulinautoantikörper
IAS	Insulin-Autoimmun-Syndrom
Ig	Immunoglobulin
KOF	Körperoberfläche
MTZ	Methimazol
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
PPI	Protonenpumpenhemmer
RIA	Radioimmunassay
WHO	World Health Organization



# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung (deutsch)</b> .....	I
<b>Zusammenfassung (englisch)</b> .....	II
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	III
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Definition von Hypoglykämien.....	1
1.2 Ursachen und Symptome.....	1
1.3 IAS.....	2
<b>2 Methoden</b> .....	5
2.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien für die Analyse.....	5
2.2 Statistische Analysen.....	5
<b>3 Ergebnisse</b> .....	7
3.1 Patientenvorstellung.....	7
3.2 Patientencharakteristika (Alters-, BMI- und Geschlechtsverteilung).....	11
3.3 Symptome.....	12
3.4 Arten der Hypoglykämien.....	13
3.5 Begleiterkrankungen.....	14
3.6 Begleitmedikation.....	17
3.7 Parameter des Glukosestoffwechsels.....	20
3.8 HLA-Typen.....	21
3.9 Behandlungen.....	22
3.10 Krankheitsverlauf.....	24
<b>4 Diskussion</b> .....	25
4.1 Patientencharakteristika.....	25
4.2 Symptome und Typen von Hypoglykämien.....	26
4.3 Begleitmedikation.....	27
4.4 Begleiterkrankungen.....	28
4.5 Glukosestoffwechselfparameter.....	29
4.6 HLA-Typen.....	31
4.7 Therapieansätze.....	33
4.8 Krankheitsverlauf.....	35
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	37

## Danksagung

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition von Hypoglykämien

Hypoglykämie wird definiert als abnormale Absenkung des Blutglukosewertes unter bestimmte Schwellenwerte.

Die American Diabetes Association (ADA) teilt die Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus in fünf Kategorien ein:

- 1) Schwere Hypoglykämie: Diese Kategorie liegt vor, wenn bei einer Hypoglykämie Fremdhilfe erforderlich ist.
- 2) Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien: Diese beschreiben Hypoglykämien und charakteristische klinische Zeichen und Symptome bei einem gemessenen Plasmaglukosewert von  $<70$  mg/dl (3,9 mmol/L).
- 3) Asymptomatische Hypoglykämie: Bei einer asymptomatischen Hypoglykämie liegt bei dem Patienten bei gemessenem Plasmaglukosespiegel von  $<70$  mg/dl keine typische Hypoglykämie-Symptomatik vor.
- 4) Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie: Bei dieser Kategorie, verzehren die Patienten, bei vermuteter Hypoglykämie (d.h. ohne vorher einen Plasmaglukosewert zu messen), Kohlenhydrate.
- 5) Relative Hypoglykämie: Bei einer relativen Hypoglykämie, verspüren Patienten, die chronisch schlecht eingestellte Blutglukosewerte aufweisen, häufig charakteristische Symptome einer Hypoglykämie, wobei der Plasmaglukosewert bei  $>70$  mg/dl liegt (1).

## 1.2 Ursachen und Symptome

Zu den möglichen Ursachen für Hypoglykämien bei Menschen mit Diabetes, die mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoffanaloga behandelt werden, zählen: eine akzidentelle Insulin-Injektion, eine zu große Insulindosis, das Auslassen einer Mahlzeit, vermehrte körperliche Aktivität und Alkoholenuss.

Bei den klinischen Merkmalen einer Hypoglykämie ist zwischen sympathoadrenalen (Schwitzen, Zittern, Heißhunger, Palpitationen) und neuroglykopenischen Symptomen (Wortfindungsstörungen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Bewusstseinseintrübungen bis hin zum Koma) zu unterscheiden (2). Die Whipple-Trias fasst die Charakteristika einer symptomatischen Hypoglykämie zusammen: ein mit einem geeigneten Verfahren vermindert gemessener Glukosewert, typische Hypoglykämie-Symptome und die Linderung der Symptome nach Aufnahme von Kohlenhydraten (2).

Von den diabetesassoziierten Hypoglykämieformen sind solche abzugrenzen, die auch außerhalb des Diabetes auftreten können. Zu den nicht diabetesassoziierten Formen zählen Sepsis, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, insulinproduzierende Tumore des Pankreas, Hypoglycaemia factitia, Addison-Krise, Ausfall der hypophysären Wachstumshormon-Sekretion, Spätdumping-Syndrom und das seltene - in dieser Arbeit näher behandelte - Insulin-Autoimmun-Syndrom (IAS).

### **1.3 IAS**

Das IAS oder auch Hirata-Syndrom wurde erstmals im Jahr 1970 in Japan von Hirata et al. beschrieben (3)(4). Es handelt sich um eine hyperinsulinämische Hypoglykämie, die durch Autoantikörper gegen endogenes Insulin bei Personen ohne vorherige Exposition gegenüber exogenem Insulin gekennzeichnet ist (5–7). Bei Vorliegen eines IAS bindet sich bei Nahrungsmittelaufnahme das körpereigene Insulin an Insulinautoantikörper (IAA) und führt aufgrund der Unwirksamkeit des Insulins somit zunächst zu einer postprandialen Hyperglykämie. Erst wenn die Bindungskapazität der IAA überschritten wird, stoppt die Sekretion des Insulins und die Freisetzung von Insulin aus IAA-Insulinkomplexen führt zu Hypoglykämien. In diesem Fall kommt es, unter anderem bei unzureichender Nahrungsaufnahme zu hypoglykämischen Episoden (8). Als mögliche Triggerfaktoren des IAS sind Medikamente, Autoimmunerkrankungen und andere Krankheiten in Betracht zu ziehen. Zu den beschriebenen Medikamenten gehören unter anderem sulfhydrylgruppenhaltige Medikamente, (z.B. Thyreostatika (Methimazol, Carbimazol (9,10), Nahrungsergänzungsmittel (Alpha-Liponsäure) (11–13), Antibiotika (Imipenem, Penicillin) (14,15), Aurothioglukose (Gold-Thioglukose)

(16) Tiopronin (Alpha-Mercatopropionylglycin) (4)). Zu den häufigsten Erkrankungen, mit denen das IAS assoziiert ist, zählen Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow (17,18), Systemischer Lupus erythematosus (19,20), Rheumatoide Arthritis (21), sowie Plasmazellstörungen, wie Monoklonale Gammopathie (22) und Multiples Myelom (23). Die Hypoglykämie des IAS kann sich im nüchternen (24) und im postprandialen Zustand (25) sowie auch nach körperlicher Anstrengung (26) manifestieren.

Das IAS ist in Japan die dritthäufigste Ursache für spontane Hypoglykämien (5,27). Außerhalb von Japan kommt das Hirata-Syndrom seltener vor (6,28). Dieses ist unter anderem mit bestimmten HLA-Allelen wie etwa HLA-DR4 assoziiert, welche vorrangig bei asiatischen Patienten und seltener europäischen Ursprungs vorkommen (8,28). Das Risiko für IAS ist bei japanischen Patienten stärker mit DRB1\*0406 und bei europäischen Patienten hauptsächlich mit HLA-DRB1\*0403 assoziiert (29), Erwachsene sind häufiger als Kinder betroffen (30). Aufgrund des seltenen Auftretens des IAS bei der europäischen Bevölkerung mit häufig nur kurzer Krankheitsdauer und hoher Spontanremissionsrate, wird die Diagnose IAS oft über lange Zeit nicht gestellt (8). Da das IAS eine seltene Differenzialdiagnose für hyperinsulinämische Hypoglykämien darstellt, ist die Erhebung einer detaillierten Anamnese erforderlich, welche Vorerkrankungen einschließlich Autoimmunerkrankungen, prädisponierende Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel sowie den Zeitpunkt der Hypoglykämien umfasst. Bei Vorliegen hoher Insulinspiegel und fehlendem Nachweis einer Pankreasraumforderung ist die Diagnose IAS in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose IAS umfasst den Nachweis hoher Insulin-, normaler oder hoher C-Peptid-Werte und – mit Hilfe von radioimmunologischen- (RIA) oder enzymatischen- Tests (ELISA) – IAA (31).

Im Hinblick auf das IAS bestehen verschiedene Therapiemöglichkeiten:

- 1) Absetzen der auslösenden Medikamente (17,18),
- 2) Ernährungsmodifikation/ Gabe von Maisstärke (32,33),
- 3) Glukokortikoide (29,34),
- 4) Rituximab-Therapie (35,36), und
- 5) Immunadsorption (37).

Zudem kann die hypoglykämische Symptomatik spontan sistieren (30). Außerdem wird ein antidiabetischer Wirkstoff aus der Gruppe der Alpha-Glukosidase-Inhibitor (Acarbose) zur Behandlung von hypoglykämischen Episoden angewendet. Dies beruht auf der Eigenschaft, dass Acarbose die Verdauung von Kohlenhydraten verzögert und so den Blutglukoseanstieg und somit auch den Insulinanstieg nach den Mahlzeiten reduziert (27).

In der vorliegenden Arbeit war es mein Ziel, die Faktoren zu identifizieren, welche das Auftreten des IAS begünstigen, und mögliche Unterschiede zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten herauszuarbeiten. Diese Arbeit soll also zu einem besseren Verständnis des (insbesondere bei europäischen Patienten) seltenen Krankheitsbild beitragen, um dieses durch verbesserte Kenntnisse schneller zu diagnostizieren und rechtzeitig und effizient zu behandeln.

## **2 Methoden**

### **2.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien für die Analyse**

Mit Hilfe von PubMed wurde bis Ende Mai 2019 eine Suchstrategie mit den Stichwörtern „Insulin autoimmune syndrome“ und „Hirata disease“ durchgeführt mit Beschränkung auf Artikel in deutscher, englischer, französischer und spanischer Sprache. Wie aus Abbil ersichtlich wurden 4911 Artikeln abgerufen, von denen 208 Fallberichte und Fallreihen zu IAS enthielten. In unserem Krankenhaus, der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, wurden zwei Fälle von Patienten mit IAS betreut, von denen ein Fall unveröffentlicht ist. Im Hinblick auf die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden aus Artikeln folgende Parameter erfasst: Alter, Body-Mass-Index, Geschlecht, Symptome, Symptombdauer, Zustand bei Auftreten der Hypoglykämie (nüchtern, postprandial, körperliche Anstrengung), Vorerkrankungen, Medikamente, HLA-Typ, Labor-Befunde (Glukose, Insulin, C-Peptid, IAA, HbA1c), Therapie und Ansprechen auf die gewählte Therapie.

### **2.2 Statistische Analysen**

Für die Analysen der klinischen Daten wurden die Patienten in asiatische und nicht-asiatische Patienten aufgeteilt, um mögliche Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen herauszuarbeiten. Die kontinuierlichen Daten wurden mit Hilfe des zweiseitigen Fishers' Test und die kategorischen Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test analysiert. Die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die gesamten Analysen wurden mit dem Statistik-Software Programm JMP 14.0 (Cary, North Caroline, USA) durchgeführt.

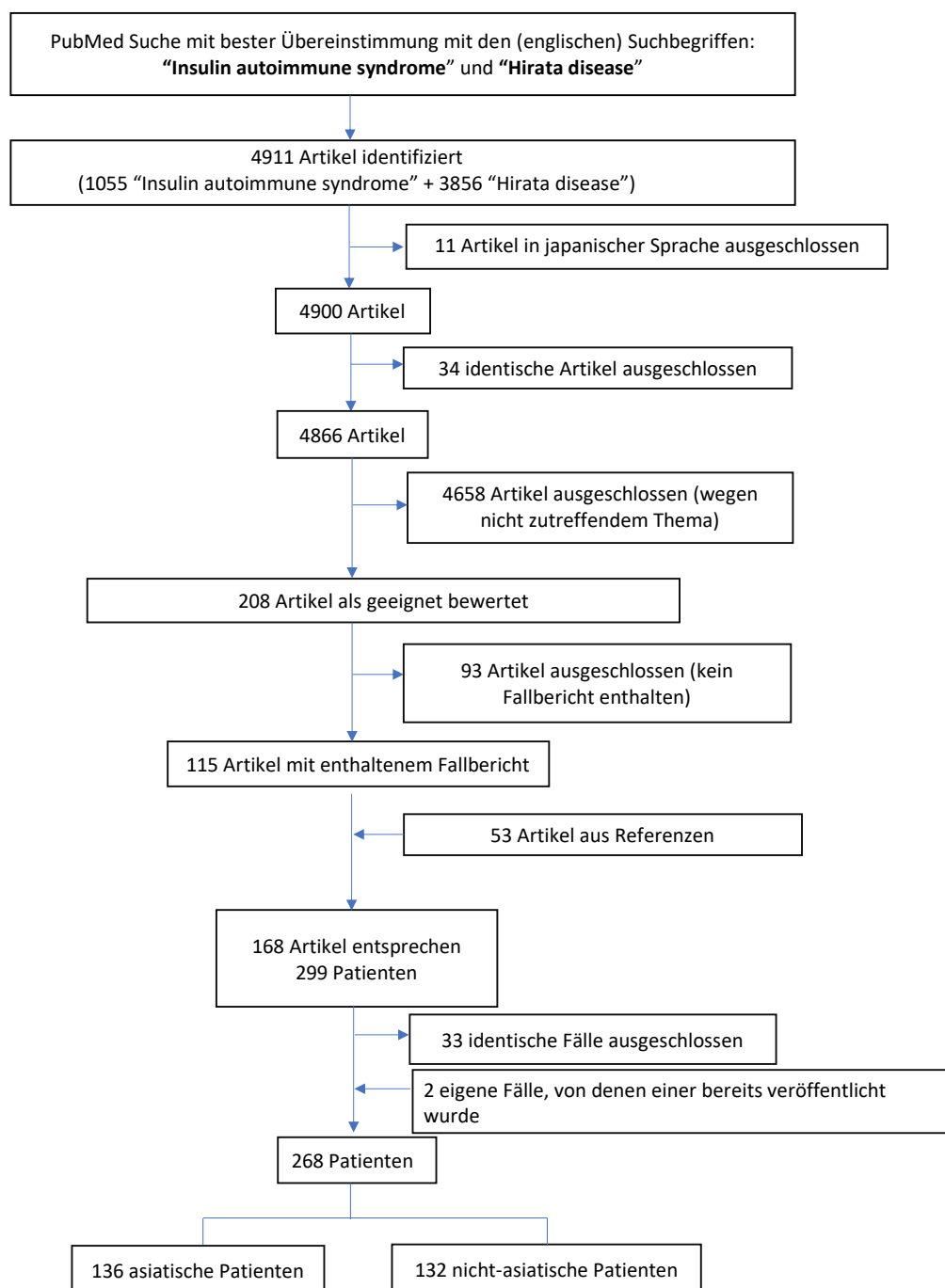


ABBILDUNG 1 SUCHSTRATEGIE-AUSWAHL DER ARTIKEL UND PATIENTEN

## 3 Ergebnisse

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, wurden 268 IAS-Fälle (136 asiatische und 132 nicht-asiatische Patienten) beschrieben und ausgewertet, darunter ein unveröffentlichter Fall aus unserem Krankenhaus.

### 3.1 Patientenvorstellung

#### Anamnese

Eine 71-jährige Frau wurde noch am selben Tag nach ihrer ersten Vorstellung und Entlassung aus einer anderen Klinik mit Verdacht auf ein Insulinom zur weiteren Abklärung zu uns überwiesen. Die Patientin berichtete, dass sie vor der stationären Aufnahme zwei Monate lang Heißhungerattacken, insbesondere nachts, sowie Schwindel und Schweißausbrüche hatte. Die Patientin verneinte eine Gewichtszunahme. Als Vorerkrankungen bestanden zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Cholezystektomie, eine Zwerchfellhernien-Operation sowie eine Laktose-Intoleranz. Zudem gab die Patientin an, dass sie weder an Diabetes mellitus leide noch blutglukosesenkende Medikamente eingenommen habe. Die körperliche Untersuchung zeigte eine kaltschweißige, übergewichtige Patientin (Body-Mass-Index [BMI] 27,8 kg/m<sup>2</sup>) bei sonst unauffälligem klinischen Zustand.

#### Laborbefunde

Bereits in der anderen Klinik konnte ein deutlich erhöhter Insulinspiegel bei niedrigen Blutglukosewerten (niedrigster Wert 38 mg/dl) gemessen werden. Bei Aufnahme in unsere Klinik bestätigten sich die hohen Insulinkonzentrationen. Zudem waren die C-Peptid-Spiegel erhöht. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert lag im Normalbereich. Die Insulin-Autoantikörper waren deutlich erhöht (Tabelle 1).

#### Diagnostik

Aufgrund des initialen Verdachts auf ein Insulinom aufgrund deutlich erhöhter Insulinspiegel und zwei endosonographisch vermuteten Läsionen in Korpus und Cauda des Pankreas wurde bei der Patientin ein 72-stündiger Hungertest und ein sechs-stündiger oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Der 72-



stündige Hungertest ergab keine Hypoglykämien von  $<40$  mg/dl und auch keine Hypoglykämie-Symptomatik. Hingegen kam es im OGTT zu einem Abfall der Blutglukose auf 31 mg/dl nach 375 Minuten bei gleichzeitig bestehender adrenerger und neuroglykopenischer Symptomatik. Im Verlauf des OGTT fielen durchgehend erhöhte Insulin- und C-Peptid-Spiegel auf. Zur weiteren Diagnostik wurde aufgrund des initialen Verdachts auf pankreatische Raumforderungen eine erneute Endosonographie sowie eine Octreotid-Szintigraphie durchgeführt. Die Untersuchungen zeigten eine unauffällige Pankreasmorphologie ohne vermehrte Octreotid-Anreicherung. Somit konnte aufgrund der stark erhöhten Insulinautoantikörper die Diagnose eines Insulin-Autoimmun-Syndroms (Hirata-Syndrom) gestellt werden.

### Therapie und Verlauf

Zur Vorbeugung von hypoglykämischen Ereignissen wurde unter Einsatz einer Ernährungsberatung angeregt, kohlenhydratarme Mahlzeiten zu sich zu nehmen sowie schnell resorbierbare Kohlenhydrate zu vermeiden. Zudem wurde eine Glukokortikoid-Therapie (Prednisolon 10 mg) täglich initiiert. Nach Implementierung dieses Konzepts konnte der Blutglukosespiegel zwischen 53 und 126 mg/dl gehalten und die Patientin nach Verbesserung des Allgemeinzustandes nach Hause entlassen werden. Innerhalb des ersten Jahres nach der ersten Vorstellung berichtete die Patientin von keinen weiteren relevanten Hypoglykämien. Im zweiten Jahr nach der ersten Vorstellung kam es erneut zu hypoglykämischen Ereignissen, weshalb die Patientin erneut in unserer Klinik stationär behandelt wurde. Aufgrund von Glukokortikoid-refraktären Hypoglykämien, einer  $>95\%$ -igen Insulin-Antikörper-Bindung in der Polyethylenglykol (PEG)-Fällung und Insulin-Antikörper-Titern von  $>200$  U/ml wurde insgesamt vierzehnmal eine Immunadsorption durchgeführt. Die Immunadsorption wurde während des Krankenhausaufenthaltes zunächst fünfmal mit OctaNova (Tryptophan-Säule, nicht regenerierbar) durchgeführt. Nachdem es nach dreitägigem Aussetzen erneut zu symptomatischen Hypoglykämien ( $<40$  mg/dl) kam, wurde die Immunadsorption erneut fortgesetzt. Da die Blutglukose sich nur für einen kurzen Zeitraum normalisierte und anschließend wieder abfiel, initiierten wir eine einmalige Gabe von Rituximab ( $375$  mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]), für eine anhaltende und rasche

Antikörper-Reduktion (38). Erfreulicherweise kam es während des Krankenhausaufenthaltes nach der Rituximab-Gabe zu keiner weiteren Hypoglykämie. Nach einer dreimonatigen Kontrolle zeigten sich nach der Immunadsorption und Rituximab-Therapie keine Hypoglykämien mehr und die Insulin- Autoantikörper-Konzentration sank auf 137 U/ml und die Insulin-Spiegel auf 39,1 mU/l. Im fünften Jahr seit Erstvorstellung wurde bei ansteigenden Insulin-Autoantikörper-Konzentrationen und damit verbundenen rezidivierenden Hypoglykämien eine zweite Rituximab-Therapie initiiert. Angesichts auch weiterhin vereinzelt auftretenden Hypoglykämien nahm die Patientin eine Prednisolon-Therapie (10 mg) für weitere 5 Monate zur Nacht. Anhand eines durch die Patientin erstellten Blutglukosetagesprofils über drei Monate wurde deutlich, dass die Blutglukose-Werte bis zur letzten Verlaufskontrolle ohne Glukokortikoid-Therapie weitestgehend zwischen 70-130 mg/dl lagen. Somit wurden keine hypoglykämische Ereignisse mehr detektiert.

**TABELLE 1. METABOLISCHE LABORPARAMETER DER VORGESTELLTEN PATIENTIN ZUM ZEITPUNKT DER ERSTVORSTELLUNG**

Parameter	Wert	Normbereich
HbA <sub>1c</sub> [%]	5,6	4,8-5,7
HbA <sub>1c</sub> [mmol/L]	37,7	29-39
<b>Nüchtern OGTT</b>		
Glukose [mg/dl]	64	<100
Insulin [mU/l]	>1000	3-25
C-Peptid [µg/l]	>5	<0,7
<b>2-h OGTT</b>		
Glukose [mg/dl]	260	<140
Insulin [mU/l]	>1000	
C-Peptid [µg/l]	30,82	
<b>Hypoglykämie</b>		
Glukose [mg/dl]	38	
Insulin [mU/l]	>1000	
C-Peptid [µg/l]	>5	
Insulinantikörper (IAA) [%]	>94	<10
Insulinantikörper (IAA) [U/ml]	90,2	<0,4

OGTT, ORALER GLUKOSETOLERANZTEST

### 3.2 Patientencharakteristika (Alters-, BMI- und Geschlechtsverteilung)

Die Patientencharakteristika der asiatischen und nicht-asiatischen Fälle sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Der mittlere BMI betrug bei den nicht-asiatischen IAS-Patienten  $26,7 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ , während die asiatischen Patienten einen deutlich niedrigeren BMI aufwiesen ( $22,3 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,0001$ ). Im Hinblick auf das Alter sowie das Geschlecht bestanden zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten keine Unterschiede. Das mittlere Alter der asiatischen Patienten betrug  $52 \pm 19$  Jahre und das der nicht-asiatischen Patienten  $54 \pm 21$  Jahre ( $p = 0,1891$ ). Die Altersspanne bei den nicht-asiatischen Patienten lag zwischen 3 und 88 Jahren und bei asiatischen Patienten zwischen 15 und 88 Jahren. Mehr nicht-asiatische Kinder ( $n=10$ ) als asiatische Kinder ( $n=2$ ,  $p=0,0136$ ) wiesen das IAS auf. Bei 3 asiatischen Fällen wurden keine Angaben zum Alter gemacht. Bei den asiatischen Patienten waren 42,0 % Männer und 57,4% Frauen und bei den nicht-asiatischen Patienten 40,2% Männer und 59,1 % Frauen betroffen ( $p=0,9580$ ). Bei 0,7% der asiatischen Patienten und 0,8% der nicht-asiatischen Patienten enthielten die Daten keine Angaben zum Geschlecht.

TABELLE 2. PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN FÄLLE

	Asiaten (n=136)	Nicht-Asiaten (n=132)	p-Wert
Alter (Jahre)	52±19 [15-88]	54±21 [3-88]	0,1891
Erwachsene/Kinder/keine Angaben	131/2/3	122/10	<b>0,0136</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,3±4,0	26,7±5,3	<b>&lt;0,0001</b>
Geschlecht (männlich/weiblich/keine Angaben)	42,0/57,4/0,7	40,2/59,1/0,8	0,9580

Die Daten entsprechen Mittelwerten±Standardabweichungen mit Range in eckigen Klammern absolute Zahlen oder Prozentsätzen. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 Symptome

In Tabelle 3 sind die aufgetretenen Symptome der asiatischen (n=41) und nicht-asiatischen (n=86) IAS- Patienten dargestellt.

Schwitzen wurde als Symptom in beiden Patientengruppen am häufigsten berichtet. Bei den asiatischen Patienten wurde dieses Symptom bei 24 Patienten (58,5% der Fälle) und bei den nicht-asiatischen Patienten bei 50 Patienten (58,1% der Fälle,  $p=0,9662$ ) beschrieben. Eine Synkope trat bei den nicht-asiatischen Patienten am zweithäufigsten mit 22 Patienten (25,6% der Fälle) und bei den asiatischen Patienten mit 12 Patienten (29,3% der Fälle,  $p=0,6608$ ) auf. Demgegenüber waren Palpitationen die zweithäufigste Symptomatik bei den asiatischen Patienten mit 18 Patienten (43,9% der Fälle). Palpitationen wurden ebenfalls bei 18 nicht-asiatischen Patienten (20,9% der Fälle,  $p=0,0072$ ) festgestellt. Tremor wurde in beiden Patientengruppen bei etwa einem Viertel der Patienten beschrieben ( $p=0,6611$ ).

Tachykardie wurde bei keinem asiatischen Fall beschrieben, während diese bei 8 nicht-asiatischen Patienten (9,3% der Fälle,  $p=0,0438$ ) berichtet wurde.

Gewichtsverlust wurde bei einem nicht-asiatischen Patienten (1,2% der Fälle) und bei vier asiatischen Patienten (9,8% der Fälle,  $p=0,0199$ ) beschrieben. Die übrigen Symptome traten ähnlich häufig in beiden Patientengruppen auf. Auch hinsichtlich der Dauer der Symptome lagen keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen vor ( $p=0,5770$ ).

TABELLE 3. SYMPTOME DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN

	Asiaten (n=41)	Nicht-Asiaten (n=86)	p-Wert
Schwitzen	24 (58,5)	50 (58,1)	0,9662
Palpitationen	18 (43,9)	18 (20,9)	<b>0,0072</b>
Synkope	12 (29,3)	22 (25,6)	0,6608
Tremor	11 (26,8)	20 (23,3)	0,6611
Fatigue	11 (26,8)	14 (16,3)	0,1621
Polyphagie	11 (26,8)	11 (12,8)	0,0506
Benommenheit	4 (9,8)	16 (18,6)	0,2005
Verwirrung	2 (4,9)	15 (17,4)	0,0519
Koma	5 (12,2)	4 (4,7)	0,1214
Gewichtsverlust	4 (9,8)	1 (1,2)	<b>0,0199</b>
Tachykardie	0 (0)	8 (9,3)	<b>0,0438</b>
Sehstörungen	0 (0)	5 (5,8)	0,1152
Polydipsie	2 (4,9)	1 (1,2)	0,1974
Somnolenz	2 (4,9)	1 (1,2)	0,1974
Dauer der Symptomatik (Tage)	4 (3;20)	6 (4;50)	0,5770

Die Daten sind als absolute Zahlen dargestellt (Prozentsätze) oder Mediane (unteres [Q1] - oberes [Q3] Quartil). Signifikante p-Werte sind fettgedruckt ( $p < 0,05$ ).

### 3.4 Arten der Hypoglykämien

Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Arten der Hypoglykämien bei den asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten.

Bei den nicht-asiatischen Patienten wurde am häufigsten eine postprandiale Hypoglykämie (65 Patienten [71,4% der Fälle]) beschrieben, wohingegen diese nur bei 14 asiatischen Patienten (48,3% der Fälle) auftrat ( $p < 0,0221$ ). Demgegenüber trat bei asiatischen Patienten häufiger eine Nüchternhypoglykämie (25 Patienten [86,2% der Fälle]) als bei den nicht-asiatischen Patienten (59 Patienten

[64,8% der Fälle],  $p=0,0287$ ) auf. Eine belastungsindizierte Hypoglykämie wurde bei keinem asiatischen Fall beobachtet, während diese bei sechs nicht-asiatischen Patienten (6,6% der Fälle,  $p=0,1560$ ) beschrieben wurde.

**TABELLE 4. ARTEN DER HYPOGLYKÄMIEN BEI ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN**

	<b>Asiaten</b> <b>(n=29)</b>	<b>Nicht-Asiaten</b> <b>(n=91)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Postprandiale Hypoglykämie</b>	14 (48,3)	65 (71,4)	<b>0,0221</b>
<b>Nüchternhypoglykämie</b>	25 (86,2)	59 (64,8)	<b>0,0287</b>
<b>Belastungsabhängige Hypoglykämie</b>	0 (0)	6 (6,6)	0,1560

Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p<0,05$ ).

### 3.5 Begleiterkrankungen

In Tabelle 5 werden die Begleiterkrankungen der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten aufgelistet.

Autoimmunerkrankungen waren mit 46 Patienten (50,5% der Fälle) die häufigsten bei den asiatischen Patienten festgestellten Begleiterkrankungen. Bei den nicht-asiatischen Patienten wurden nur etwa halb so viele Autoimmunerkrankungen festgestellt (24 Patienten [27,0 % der Fälle],  $p=0,0012$ ), sodass diese nur die zweithäufigsten Begleiterkrankungen bei den nicht-asiatischen Patienten waren. Eine aufgrund ihrer Häufigkeit separat aufgeführte Autoimmunerkrankung war der Morbus Basedow, welcher bei 42 asiatischen Patienten (46,2% der Fälle) und nur bei 9 nicht-asiatischen Patienten (10,1% der Fälle,  $p=0,0001$ ) berichtet wurde. Weiterhin trat bei den asiatischen Patienten (25 Patienten [27,5% der Fälle]) Diabetes mellitus als Begleiterkrankung häufiger auf als bei den nicht-asiatischen Patienten (9 Patienten [10,1% der Fälle],  $p=0,0029$ ).

Demgegenüber waren die häufigste Begleiterkrankungen der nicht-asiatischen Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen mit 29 Patienten (33,0% der Fälle), wel-

che deutlich häufiger auftraten als bei den nicht-asiatischen Patienten (7 Patienten [7,7% der Fälle],  $p < 0,0001$ ). Zudem wurden Blutzellstörungen bei 17 nicht-asiatischen Patienten (19,1% der Fälle) und nur bei drei asiatischen Patienten (3,4% der Fälle) beschrieben ( $p = 0,0007$ ). Bei den nicht-asiatischen Patienten wurden zudem häufiger Stoffwechsel-Erkrankungen mit 13 Patienten (14,6% der Fälle) als bei asiatischen Patienten (2 Patienten [2,2% der Fälle],  $p = 0,0026$ ) berichtet.

Hinsichtlich Lungen-, Leber-, Nieren-, neurologischen, gastrointestinalen und neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie Systemischem Lupus erythematodes, Blutgerinnungsstörungen und malignen Erkrankungen wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben ( $p > 0,05$ ).



TABELLE 5. BEGLEITERKRANKUNGEN DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN

	Asiaten (n=91)	Nicht-Asiaten (n=89)	p-Wert
<b>Autoimmun- erkrankungen</b>	46 (50,5)	24 (27,0)	<b>0,0012</b>
<i>bestehend aus</i>			
<b>Morbus Basedow</b>	42 (46,2)	9 (10,1)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	2 (2,2)	8 (9,0)	<b>0,0467</b>
<b>Systemische Lupus erythematoses</b>	1 (1,1)	5 (5,6)	0,0913
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung</b>	7 (7,7)	29 (33,0)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Diabetes mellitus<sup>1</sup></b>	25 (27,5)	9 (10,1)	<b>0,0029</b>
<b>Blutzellstörungen</b>	3 (3,4)	17 (19,1)	<b>0,0007</b>
<b>Lungenerkrankung</b>	7 (7,7)	13 (14,6)	0,1400
<b>Stoffwechselerkrankung</b>	2 (2,2)	13 (14,6)	<b>0,0026</b>
<b>Lebererkrankung</b>	7 (7,7)	5 (5,6)	0,5770
<b>Nierenerkrankungen</b>	5 (5,5)	4 (4,5)	0,7582
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	3 (3,3)	4 (4,5)	0,6777
<b>Gastrointestinale Erkrankungen<sup>2</sup></b>	0 (0)	4 (4,5)	<b>0,0408</b>
<b>Blutgerinnungsstörungen</b>	2 (2,2)	3 (3,4)	0,6321
<b>Neuropsychiatrische Erkrankungen</b>	0 (0)	3 (3,4)	0,0774
<b>Krebs</b>	3 (3,3)	1 (1,1)	0,3227

Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p < 0,05$ ).<sup>1</sup>Bei asiatischen Patienten hatten drei Patienten einen Typ-1-Diabetes, 16 Patienten einen Typ-2-Diabetes und ein Patient einen Typ-3c-Diabetes, während bei fünf Patienten der Diabetestyp nicht angegeben wurde. Bei den nicht-asiatischen Patienten hatten drei Patienten Typ-1-Diabetes, vier Patienten Typ-2-Diabetes und eine Patientin Gestationsdiabetes, während bei einer Patientin der Diabetestyp nicht angegeben wurde.<sup>2</sup>Bei einem nicht-asiatischen Patienten wurde mit einer entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa) eine weitere autoimmunologische Erkrankung angegeben.

### 3.6 Begleitmedikation

Die Begleitmedikation der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Die häufigste Begleitmedikation waren Thyreostatika, welche etwa dreimal häufiger von den asiatischen Patienten (42 Patienten [40,4% der Fälle]) als von den nicht-asiatischen Patienten eingenommen wurde (10 Patienten [14,1 % der Fälle],  $p < 0,0002$ ). Ebenso wurden Unterschiede bei der Einnahme von Alpha-Mercapto-Propionylglycin (Alpha-MPG) und Sulfonylharnstoffen berichtet. Diese Begleitmedikationen wurden von den nicht-asiatischen Patienten nicht eingenommen, während die Einnahme bei den asiatischen Patienten von Alpha-MPG bei 12 Patienten (11,5% der Fälle,  $p = 0,0030$ ) und von Sulfonylharnstoffe bei 6 Patienten (5,8 % der Fälle,  $p = 0,0394$ ) erfolgte.

Häufiger nahmen die nicht-asiatischen Patienten im Vergleich zu den asiatischen Patienten Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), Antibiotika, Protonen-Pumpen-Hemmer (PPI), Diuretika, Steroide, selektive Beta-Blocker, Vitamine, Neuroleptika, Antiarrhythmika, Levothyroxin sowie Antihistaminika ein. Die Einnahme von ACE-Hemmern ließ sich bei 23,9% der nicht-asiatischen Fälle (17 Patienten) nachvollziehen, während dieses Begleitmedikament bei den asiatischen Fällen nicht beschrieben wurde ( $p < 0,0001$ ). NSAID wurden von 15,5% der nicht-asiatischen Fälle (11 Patienten) und nur von 1,0 % der asiatischen Fälle (1 Patient) eingenommen ( $p = 0,0002$ ). Die Einnahme von Antibiotika wurden bei 14,1% der nicht asiatischen Fälle (10 Patienten) und nur bei 1,9 % der asiatischen Fälle (2 Patienten,  $p = 0,0018$ ) beschrieben. Ebenso wurden bei 12,7% der nicht-asiatischen Fälle mehr Diuretika (9 Patienten) beschrieben als bei den asiatischen Fällen (2,9% [3 Patienten],  $p = 0,0118$ ). Protonen-Pumpen-Hemmer wurde bei keinem asiatischen Patienten, aber in 14,1 % der Fälle bei den nicht-asiatischen Patienten berichtet (10 Patienten,  $p = 0,0001$ ). Steroide wurden von 12,7 % der nicht-asiatischen Fälle (9 Patienten) und von 1,9% der asiatischen Fälle als Begleitmedikament eingenommen (2 Patienten,  $p = 0,0040$ ). Selektive Betablocker wurden häufiger bei nicht-asiatischen Patienten (9 Patienten [12,7% der Fälle]) als bei asiatischen Patienten (1 Patient [1,0% der Fälle]) berichtet ( $p = 0,0010$ ). Vitamine wurden von

7,0% der nicht-asiatischen Fälle (5 Patienten) und nur von 1,0% der asiatischen Fälle (1 Patient,  $p=0,0300$ ) eingenommen. Die Einnahme von Neuroleptika, Antiarrhythmika, Levothyroxin und Antihistaminika wurden bei keinem asiatischen Patienten beschrieben, wohingegen Neuroleptika bei 5,6% der nicht-asiatischen Fälle (4 Patienten,  $p=0,0143$ ) und Antiarrhythmika, Levothyroxin und Antihistaminika jeweils bei 4,2% der Fälle (3 Patienten,  $p=0,0345$ ) berichtet wurden.

Hinsichtlich der Einnahme von Alpha-Linolensäure, Insulin, Thrombozyten-Aggregations-Hemmern, Statinen, Calciumantagonisten, Beta-2-Sympathomimetika, Metformin, Gicht-Medikamenten, Zytostatika, Antikonvulsiva, Goldthioglucose, Faktor-X-Inhibitoren, Folsäure, COX-2-Hemmern, Opioiden, Immunsuppressiva und Glutathion) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (alle  $p>0,05$ ).

Insulin wurde von 6 nicht-asiatischen Patienten [8,5% der Fälle] und 14 asiatischen Patienten (13,5% der Fälle,  $p=0,3063$ ) verwendet. Alle anderen Medikamente kamen nur selten zum Einsatz.

TABELLE 6 BEGLEITMEDIKATION DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN

	Asiaten (n=104)	Nicht-Asiaten (n=71)	p-Wert
Thyreostatika	42 (40,4)	10 (14,1)	<b>0,0002</b>
Alpha-Linolensäure	32 (30,8)	14 (19,7)	0,1029
ACE-Hemmer	0 (0)	17 (23,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Insulin	14 (13,5)	6 (8,5)	0,3063
Alpha-MPG	12 (11,5)	0 (0)	<b>0,0030</b>
NSAID	1 (1,0)	11 (15,5)	<b>0,0002</b>
Antibiotika	2 (1,9)	10 (14,1)	<b>0,0018</b>
Protonen-Pumpen-Hemmer	0 (0)	10 (14,1)	<b>&lt;0,0001</b>
Diuretika	3 (2,9)	9 (12,7)	<b>0,0118</b>
Steroide	2 (1,9)	9 (12,7)	<b>0,0040</b>
Selektive Beta-Blocker	1 (1,0)	9 (12,7)	<b>0,0010</b>
Thrombozyten-Aggregations-Hemmer	3 (2,9)	7 (9,9)	0,0510
Statine	3 (2,9)	6 (8,5)	0,1016
Sulfonylharnstoff	6 (5,8)	0 (0)	<b>0,0394</b>
Vitamine	1 (1,0)	5 (7,0)	<b>0,0300</b>
Calciumantagonisten	3 (2,9)	4 (5,6)	0,3621
Neuroleptika	0 (0)	4 (5,6)	<b>0,0143</b>
Nicht-selektive Beta-Blocker	2 (1,9)	3 (4,2)	0,3755
Beta-2-Syphatomimetika	1 (1,0)	3 (4,2)	0,1560
Antiarrhythmika	0 (0)	3 (4,2)	<b>0,0345</b>

<b>Levothyroxin</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (4,2)</b>	<b>0,0345</b>
<b>Antihistaminika</b>	0 (0)	3 (4,2)	<b>0,0345</b>
<b>Metformin</b>	3 (2,9)	1 (1,4)	0,5211
<b>Gicht-Medikamente</b>	2 (1,9)	2 (2,8)	0,6976
<b>Zytostatika</b>	1 (1,0)	2 (2,8)	0,3532
<b>Antikonvulsiva</b>	0 (0)	2 (2,8)	0,0852
<b>Goldthioglukose</b>	2 (1,9)	0 (0)	0,2399
<b>Factor Xa-Inhibitoren</b>	0 (0)	1 (1,4)	0,2248
<b>Folsäure</b>	0 (0)	1 (1,4)	0,2248
<b>COX-2-Inhibitoren</b>	0 (0)	1 (1,4)	0,2248
<b>Opioide</b>	0 (0)	1 (1,4)	0,2248
<b>Immunsuppressiva</b>	0 (0)	1 (1,4)	0,2248
<b>Glutathion</b>	1 (1,0)	0 (0)	0,4073

---

ACE: Angiotensin-Converting Enzym, ALA: alpha-Linolensäure, Alpha-MPG: Alpha-Mercaptopropionylglycin, COX-2: Cyclooxygenase-2, NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum. Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p < 0,05$ ).

### 3.7 Parameter des Glukosestoffwechsels

Tabelle 7 enthält die Parameter des Glukosestoffwechsels der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten. Es wurden die Patientengruppen mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus verglichen. HbA1c, niedrigster Glukosewert, Insulin, C-Peptid und die Positivität für Insulin-Autoantikörper wurden dazu ausgewertet. Es ergaben sich keine Unterschiede für diese Parameter zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten, sowohl mit als auch ohne Diabetes mellitus.

**TABELLE 7. PARAMETER DES GLUKOSESTOFFWECHSELS DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN**

	Kein Diabetes		p-Wert	Diabetes		p-Wert
	Asiaten (n=111)	Nicht-Asiaten (n=123)		Asiaten (n=25)	Nicht-Asiaten (n=9)	
<b>HbA1c (%)</b>	5,5±0,3 (n=12)	5,7±0,5 (n=16)	0,7795	7,6±1,8 (n=16)	6,7±2,0 (n=5)	0,3419
<b>HbA1c (mmol/mol)</b>	36,6±3,8 (n=12)	38,3±6,0 (n=16)	0,7795	60,0±19,6 (n=16)	49,3±21,5 (n=5)	0,3419
<b>Niedrigster Glukosewert (mmol/l)</b>	2,5±1,2 (n=39)	2,3±1,3 (n=98)	0,2239	2,9±1,3 (n=16)	2,4±0,7 (n=6)	0,4144
<b>Insulin (pmol/l)</b>	6580 (1497;23225) (n=72)	4410 (1180;10674) (n=98)	0,1084	6944 (2119;11944) (n=21)	8847 (1040; 43275) (n=6)	0,6398
<b>C-Peptid (nmol/l)</b>	2,8 (0,7;4,9) (n=34)	2,3 (0,5;4,1) (n=87)	0,3129	1,4 (0,6;3,1) (n=21)	0,8 (0,1;2,4) (n=7)	0,3133
<b>Positive In- sulin-Auto- antikörper</b>	63 (98,4) (n=64)	95 (99,0) (n=96)	0,7714	23 (95,8) (n=24)	7 (87,5) (n=8)	0,3991

Die Daten sind als Mittelwert±Standardabweichung oder Mediane (25 Perzentil; 75 Perzentil) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p < 0,05$ ).

### 3.8 HLA-Typen

Die HLA-Typen der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten werden in Tabelle 8 aufgeführt. 51 asiatische und 42 nicht-asiatische Fälle wurden auf HLA-Typen getestet.

HLA-DRB\*0406 war mit 66,7% der getesteten Fälle der häufigste HLA-Typ bei den asiatischen Patienten, während bei den nicht-asiatischen Patienten nur 11,9% der getesteten Fälle diesen HLA-Typ aufwiesen ( $p < 0,0001$ ).

Bei den nicht-asiatischen Fällen wurden häufiger HLA-DRB\*0403 mit 35,7% der untersuchten Fälle beschrieben als bei den asiatischen Patienten mit nur 5,9% der Fälle ( $p = 0,0004$ ). Ebenso wurde HLA-DRB\*0404 häufiger bei den nicht-asiatischen Patienten (14,3% der untersuchten Fälle) als bei den asiatischen Patienten (2,0% der untersuchten Fälle,  $p = 0,0433$ ) festgestellt.

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für den HLA-Typ DQB1\*0302 und seltener in der Gruppe „andere“ HLA-Typen zusammengefasste HLA-Typen.

**TABELLE 8. HLA-TYPEN DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN**

	<b>Asiaten</b> <b>(n=51)</b>	<b>Nicht-Asiaten</b> <b>(n=42)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>DRB1*0406</b>	34 (66,7)	5 (11,9)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DRB1*0403</b>	3 (5,9)	15 (35,7)	<b>0,0004</b>
<b>DQB1*0302</b>	5 (9,8)	6 (14,3)	0,5361
<b>DRB1*0404</b>	1 (2,0)	6 (14,3)	<b>0,0433</b>
<b>Andere</b>	24 (47,1)	22 (52,4)	0,6791

HLA: Human Leukocyte Antigen. Die Daten sind als absolute Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p < 0,05$ ). Andere: alle anderen detektierten HLA-Genotypen.

### 3.9 Behandlungen

Die erfolgten Behandlungen der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Insgesamt erhielten fast 90 % aller Patienten beider Patientengruppen, für die eine Aussage zur Therapie gemacht wurde, eine Therapie. Als häufigste Medikation wurden Glukokortikoide verabreicht in 40,4 % der nicht-asiatischen Fälle (42 Patienten) und in 38,5% der asiatischen Fälle (25 Patienten,  $p = 0,8036$ ). Die

Gabe von Glukose erfolgte bei 13,5 % der nicht-asiatischen (14 Patienten) und bei nur 3,1 % der asiatischen Patienten (2 Patienten,  $p=0,0249$ ). Eine Plasmapherese wurde bei 9,6 % der nicht-asiatischen (10 Patienten) und bei 1,5% der asiatischen Patienten eingesetzt (1 Patient,  $p=0,0384$ ). Die Behandlung mit Rituximab wurde bei keinem asiatischen Patienten beschrieben, wohingegen 7,7% der nicht-asiatischen Patienten dieses erhielten (8 Patienten,  $p=0,0046$ ). Maisstärke wurde jeweils bei einem Fall der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten zur Behandlung eingesetzt ( $p=0,7358$ ). In 50% der nicht-asiatischen Patienten (52 Patienten) wurden zusätzlich oder auch ausschließlich kleine Mahlzeiten gegeben, während dies nur bei 23,1% der asiatischen Patienten (15 Patienten,  $p=0,0005$ ) der Fall war. Das Absetzen einer Begleitmedikation erfolgte öfter bei den asiatischen Patienten mit 36,9% (24 Patienten) und nur bei 11,5% der nicht-asiatischen Patienten (12 Patienten,  $p=0,0001$ ).

**TABELLE 9. BEHANDLUNGEN DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN**

	<b>Asiaten (n=65)</b>	<b>Nicht-Asiaten (n=104)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Jegliche Behandlung</b>	58 (89,2)	92 (88,4)	0,8776
<b>Häufig kleine Mahlzeiten</b>	15 (23,1)	52 (50,0)	<b>0,0005</b>
<b>Glukokortikoide</b>	25 (38,5)	42 (40,4)	0,8036
<b>Absetzen der Medikamnte</b>	24 (36,9)	12 (11,5)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Glukose</b>	2 (3,1)	14 (13,5)	<b>0,0249</b>
<b>Plasmapherese</b>	1 (1,5)	10 (9,6)	<b>0,0384</b>
<b>Rituximab</b>	0 (0)	8 (7,7)	<b>0,0046</b>
<b>Maisstärke</b>	1 (1,5)	1 (1,0)	0,7358

Die Daten sin als absolute Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt ( $p<0,05$ ).



### 3.10 Krankheitsverlauf

Abbildung 2 zeigt den Krankheitsverlauf der asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten, welcher in 61 asiatischen Fälle und in 97 nicht-asiatischen Fälle dokumentiert wurde. Der Krankheitsverlauf unterschied sich zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten ( $p=0,0001$ ).

Bei den asiatischen Patienten bildete sich in 70,5% der Fälle (43 Patienten) die Symptomatik vollständig zurück. Im Gegensatz dazu lag dieser Wert bei den nicht-asiatischen Patienten bei 54,6% der Fälle (53 Patienten), bei denen der Krankheitsverlauf dokumentiert wurde. Eine Besserung der Symptomatik wurde bei 35 nicht-asiatischen Patienten (36,1% der Fälle) beschrieben, während eine Besserung nur bei 15 asiatischen Patienten (24,6% der Fälle) beschrieben wurde. Zu einem letalen Verlauf kam es bei acht nicht-asiatischen Patienten (8,3% der Fälle) und nur bei drei asiatischen Patienten (4,9% der Fälle). Bei den asiatischen Fällen wurde beschrieben, dass diese an einem Ileus, während der Hämodialyse und an einem Atemstillstand verstorben sind. Die nicht-asiatischen Patienten an Multiorganversagen, Herzversagen, Intraabdominellen Blutungen, Ateminsuffizienz, Myelomonozytärer Leukämie, arterieller Hypertonie, Multiplem Myelom und einem kardialen Ereignis verstorben. Ein unverändertes Fortbestehen der Symptomatik wurde bei keinem asiatischen Patienten beschrieben und nur bei einem nicht-asiatischen Patienten (1,0% der Fälle).

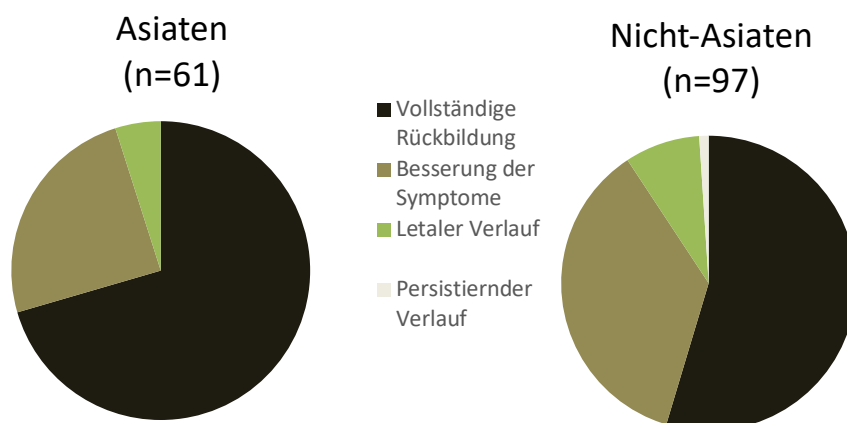


ABBILDUNG 2 KRANKHEITSVERLAUF DER ASIATISCHEN UND NICHT-ASIATISCHEN PATIENTEN

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit widmete sich der klinischen und laborchemischen Charakterisierung des Insulin-Autoimmun-Syndroms (IAS). Der Fokus dieser Arbeit lag auf dem Vergleich zwischen asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten. Insbesondere galt es Faktoren, die das Auftreten des IAS begünstigen, herauszuarbeiten. In dieser Arbeit wurden 268 Fallberichte zu IAS ausgewertet, einschließlich eines bisher unveröffentlichten Falls aus unserem Krankenhaus. In den vorhandenen Fallberichten und Fallserien wurde bisher kein detaillierter Vergleich zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten erstellt. Entsprechend gibt es zur Zeit keine größere IAS-Analyse, die die Hauptmerkmale und Unterschiede der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten beschreibt.

### 4.1 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der asiatischen Patienten lag bei  $52 \pm 19$  Jahren und der nicht-asiatischen Patienten bei  $54 \pm 21$  Jahren. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich des Alters zwischen den Patientengruppen. Unter den nicht-asiatischen IAS-Fällen waren häufiger Kinder als bei den asiatischen Patienten. Die Geschlechtsverteilung bei den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten zeigte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls keinen Unterschied. In beiden Patientengruppen waren Frauen häufiger betroffen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit berichteten Simon Censi et al. über keine geschlechtsspezifischen Unterschiede und im Einklang mit der vorliegenden Arbeit, dass das IAS häufiger Patienten über 40 Jahre betrifft (27). Uchigata et al. fanden in ihrer Studie, die 325 japanische IAS-Fälle umfasste, dass der Krankheitsbeginn bei beiden Geschlechtern am häufigsten bei Patienten zwischen 60-69 Jahren eintrat. Es konnten, mit Ausnahme der 20-49-jährigen IAS-Patienten, keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. In dieser Altersspanne überwog, wie in der vorliegenden Arbeit, die Anzahl der weiblichen Patienten (39).

Der mittlere BMI unterschied sich als einziger Parameter der Patientencharakteristika zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Die asiatischen IAS-Patienten zeigten im Durchschnitt ein Normalgewicht ( $22,3 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>) und

die nicht-asiatischen Patienten eine Präadipositas ( $26,7 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ). Asiaten haben im Allgemeinen einen geringeren BMI als Nicht-Asiaten. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell und ergeben sich unter anderem aus dem unterschiedlichen Lebensstil. Die BMI-Skala für Asiaten hat jedoch strengere Grenzwerte als die der Europäer (40). Das World Health Organization (WHO)-Expertenkonsultationsgremium empfahl als Grenzwerte für Präadipositas für die asiatische Bevölkerung  $23,0 \text{ kg/m}^2$  bis  $27,5 \text{ kg/m}^2$  (41), während die bestehenden WHO-Grenzwerte für die restliche Weltbevölkerung bei  $25,0 \text{ kg/m}^2$  bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  liegen. Grund dafür ist, dass die asiatische Bevölkerung bei einem niedrigeren BMI als die nicht-asiatische Bevölkerung, einen höheren Fettanteil aufweist. Infolge des erhöhten Fettanteils bei für Nicht-Asiaten normalem BMI ist das Risiko für nicht übertragbare Krankheiten, wie Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht (42). Allerdings wurden diese strengeren Grenzwerte für die asiatische Bevölkerung nicht durchgesetzt, da eine Änderung der BMI-Grenzwerte zu erheblichen Kosten für Behandlungen bei niedrigeren Grenzwerten führen kann (40). Demnach ist der Unterschied zwischen den Patientengruppen hinsichtlich des BMIs vermutlich auf den unterschiedlichen BMI in den verschiedenen Ethnien im Allgemeinen zurückzuführen.

## 4.2 Symptome und Typen von Hypoglykämien

In der vorliegenden Arbeit wurden die berichteten Symptome zusammengestellt und zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten verglichen. Ein solcher Vergleich ist bisher nicht erfolgt. Censi et al. beschrieben lediglich Allgemeinsymptome, die bei einer Hypoglykämie auftreten können, jedoch nicht die im Rahmen eines IAS berichteten Symptome (27).

Das adrenerge Symptom Schwitzen wurde in beiden Patientengruppen am häufigsten berichtet, gefolgt von dem neuroglykopenischen Symptom Synkope. Bei den asiatischen Patienten wurden häufiger die Symptome Palpitationen und Gewichtsverlust beschrieben, demgegenüber wurde das Symptom Tachykardie häufiger bei den nicht-asiatischen Patienten berichtet. Insgesamt wurden bei den nicht-asiatischen IAS-Patienten häufiger Symptome beschrieben als bei den asiatischen IAS-Patienten.

Auch die Hypoglykämiearten, wie postprandiale und belastungsinduzierte Hypoglykämie wurden bei den nicht-asiatischen IAS-Patienten häufiger berichtet. Dahingegen wurde die Nüchternhypoglykämie bei den asiatischen Patienten häufiger beschrieben als den nicht-asiatischen Patienten. Eine belastungsinduzierte Hypoglykämie wurde in den asiatischen Fallberichten nicht beschrieben.

### **4.3 Begleitmedikation**

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich deutliche Unterschiede in der Begleitmedikation zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Thyreostatika, Alpha-MPG und Sulfonylharnstoffe wurden häufiger von den asiatischen Patienten eingenommen. Wohingegen die nicht-asiatischen Patienten häufiger Medikamente wie ACE-Hemmer, NSAID, Antibiotika, PPI und Glukokortikoide einnahmen. Einige Präparate der vorbezeichneten Medikamente, wie Methimazol, ALA, Alpha-MPG, Captopril, Glukokortikoide, Penicilline, Pantoprazol, Loxoprofen und Gliclazid wurden bereits als wahrscheinliche Trigger in Zusammenhang mit dem IAS gebracht (27).

Uchigata et al. beschrieben, dass das Auftreten des IAS mit der Einnahme bestimmter Medikamente, wie Methimazol (MTZ), GTT und ALA, in Verbindung steht. Dies folgerten die Autoren daraus, dass nach Absetzen des vermutlichen Triggers die hypoglykämischen Attacken verschwanden, und nahmen die SH-Gruppen, die die zuvor genannten Medikamente als gemeinsames Merkmal aufweisen, als ursächlich an (39). Wang et al. bestätigten in ihrer 73 asiatische Fälle umfassenden Studie den Zusammenhang zwischen dem IAS und MTZ sowie ALA und beschrieben mit alpha-MPG und Captopril zwei weitere Medikamente, die mit Hypoglykämien einhergingen (43). Eine mögliche Erklärung für die Hypoglykämien infolge der Einnahme von SH-haltigen Medikamenten ist, dass die SH-Gruppen an die Disulfidbindungen, die die beiden Insulinketten miteinander verbinden, bindet und diese reduziert, mit der Folge, dass das endogene Insulin immunogener wird und das Entstehen von Insulin-Autoantikörpern begünstigt (44). Zudem gibt es, wie im weiteren Verlauf dargestellt, einen Zusammenhang zwischen SH-Gruppen-haltigen Medikamenten und HLA-Typen, die die Entwicklung des IAS begünstigen (45).

Rajpal et al. berichteten von einem vermutlich ersten IAS-Fall nach Clopidogrel-Exposition bei einem nicht-asiatischen Patienten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Thrombozytenaggregations-Hemmer Clopidogrel ein Prodrug ist und selbst keine SH-Gruppe besitzt. Erst durch die Aktivierung des Enzyms CYP (Cytochrom) P450 weist das initial nicht-SH-Gruppen-haltige Medikament Clopidogrel, eine SH-Gruppe auf, welche sich anschließend an die Disulfidbindungen des Insulins bindet und so zur Symptomatik führt (44). Häufig sistierten bei den asiatischen Patienten nach Absetzen des vermutlichen Triggers, wie MTZ und Clopidogrel, die Symptome ohne jegliche Therapie vollständig (46–48). Im Gegensatz zu den asiatischen Patienten, zeigten die nicht-asiatischen Patienten eine geringere Häufigkeit an Medikamenten-induziertem IAS. Aber ein Sistieren der Symptome nach Pausieren der Medikation wurde auch bei den nicht-asiatischen Patienten beobachtet. Dies galt vor allem für das Thyreostatikum Carbimazol, das wie das bei asiatischen Patienten häufiger eingesetzte MTZ über eine SH-Gruppe verfügt.

Zudem war bei beiden Patientengruppen die Einnahme bestimmter Antibiotika wie Penicillin und Isoniazid mit dem Auftreten des IAS assoziiert (14,49). Auch in diesen Fällen sistierte die Symptomatik nach Absetzen der Medikation. Das Antibiotikum Penicillin enthält auch wie die schon beschriebenen Thyreostatika eine SH-Gruppe. Demgegenüber konnte die Einnahme von Isoniazid mit dem Auftreten des IAS nur in wenigen Fällen in Verbindung gebracht werden, wobei die Ursache hierfür zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt werden konnte (49).

#### **4.4 Begleiterkrankungen**

Die mit Abstand am häufigsten Begleiterkrankungen der asiatischen Population waren Autoimmunerkrankungen (50,5% der Fälle), Morbus Basedow (46,2% der Fälle) und Diabetes mellitus (27,5% der Fälle). Bei der nicht-asiatischen Population fanden sich häufig kardiovaskuläre Erkrankungen (33% der Fälle), gefolgt von Autoimmunerkrankungen (27% der Fälle) und Plasmazellstörungen (19,1% der Fälle). Im Gegensatz zu den asiatischen Patienten wiesen die nicht-asiatischen Patienten nur etwa in 10% der Fälle einen Morbus Basedow auf. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit ergab die Studie von Censi et al. bei

nicht-asiatischen Patienten das vermehrte Auftreten von Morbus Basedow, weiteren Autoimmunerkrankungen sowie hämatologischen Erkrankungen einschließlich des Multiplen Myeloms. In der vorliegenden Arbeit wurden neben Morbus Basedow mit der Rheumatoiden Arthritis und dem Systemischen Lupus erythematosus andere Autoimmunerkrankungen in etwa gleich vielen Fällen nachgewiesen. Zudem berichteten Cappellani et al. in Einklang mit der vorliegenden Analyse, dass hämatologische Erkrankungen bei den nicht-asiatischen IAS-Patienten ebenfalls als möglicher Trigger mit dem Auftreten des IAS in Verbindung stehen (50). Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass zum Beispiel bei der Monoklonalen Gammopathie, bei der durch einen B-Lymphozyten-Klon ein monoklonales Immunglobulin gebildet wird, ein monoklonales Anti-Insulin-Immunglobulin entsteht, das an das menschliche Insulin bindet und somit zu dem klinischen Bild des IAS führt (27). Bezüglich der kardiovaskulären Erkrankungen gibt es vermutlich keinen direkten Zusammenhang zu dem IAS, sondern ursächlich sind eher bestimmte kardiovaskuläre SH-Gruppen-enthaltenden Medikamente (wie z.B. Captopril), die die Erkrankten einnehmen und das Entstehen des IAS begünstigen.

Zudem wurde von Censi et al. das IAS in Verbindung mit Viren, wie etwa Mumps- und Rötelnvirus gebracht (27). In der vorliegenden Analyse hatten zwei nicht-asiatische Fälle eine Hepatitis-C (51,52). Bei anderen Fällen mit einer Hepatitis-Diagnose wurde nicht erwähnt, ob diese durch Viren ausgelöst wurden. Der Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und IAS könnte darin begründet sein, dass das Virus als sogenanntes Super-Antigen wirkt und so die Bildung von IAA begünstigt (50).

## **4.5 Glukosestoffwechselfparameter**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Glukosestoffwechselfparameter zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen IAS-Patienten mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus verglichen. Die Glukosestoffwechselfparameter verhielten sich zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten ähnlich. Sowohl bei den asiatischen als auch bei den nicht-asiatischen Patienten mit Diabetes mellitus als auch ohne Diabetes mellitus lagen die für die IAS-Diagnose typischen

Charakteristika vor: Hohe Insulin-Werte, hohe C-Peptid-Spiegel und die Positivität der Insulin-Autoantikörper.

Censi et al. berichteten, dass das IAS aufgrund der erhöhten Insulin-Werte mit anderen Erkrankungen verwechselt werden kann und so zu Patienten-gefährdenden und nicht notwendigen Pankreasresektionen in der Annahme eines Insulinoms führen kann.

So berichteten Lohmann et al., über eine Patientin, bei der aufgrund schwerer, spontaner Hypoglykämie-Episoden mit erhöhten Insulin-, mäßig erhöhten C-Peptid- sowie Proinsulinwerten, zunächst ein Verdacht auf ein Insulinom bestand und daher eine Pankreasresektion durchgeführt wurde. Erst nach histologischem Ausschluß eines Insulinoms wurde ein IAS in Betracht gezogen und mittels positiver IAA und dem Nachweis von den beiden häufigen HLA-Typen (DRB1\*0403/DQB1\*0302) bestätigt. Hirata und Uchigata et al. berichteten ebenfalls, dass sich bei IAS-Patienten nach einer in der Annahme eines Insulinoms durchgeführten Pankreasresektion die Hypoglykämie-Episoden reduzierten (53). In der Literatur gibt es weitere Berichte über Patienten mit IAS, das als Insulinom oder Nesidioblastose fehldiagnostiziert wurde (54).

Um dieser Verwechslung und den damit einhergehenden Folgen vorzubeugen, sollte laut Endocrine Society bei gesunden Patienten, die eine hyperinsulinämische Hypoglykämie aufweisen, neben den Glukosestoffwechselfparametern auch IAA untersucht werden. Differenzialdiagnostisch kann bei hohen Insulin-Werten und bei niedrigen C-Peptid- und Proinsulin-Werte ein IAS mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen und eine exogene Insulinverabreichung vermutet werden (50). So findet sich diese Konstellation bei Patienten mit einem Münchhausen-Syndrom, welches eine Hypoglycaemia factitia beschreibt, also eine gezielte Verabreichung blutglukosesenkender Medikamente bei sich selbst, um einen krankhaften Zustand vorzutäuschen.

Vor Durchführung eines Insulin-Assays wird zunächst eine Polyethylenglykol (PEG)-Fällung oder eine Ultrafiltration empfohlen. Die PEG-Fällung führt zur Trennung von Proteinen, Plasmiden und anderen Biomolekülen. Der Grund für die empfohlenen Methoden (PEG-Fällung oder Ultrafiltration) liegt darin, dass es

durch die Beeinträchtigung der an Insulin gebundenen Antikörper zu falschen Ergebnissen kommen kann, durch diese Methoden jedoch eine Fällung der Antikörper erfolgt, wodurch das freie Insulin messbar wird und so korrekte Ergebnisse erzielt werden können (44).

Die Messung des IAA-Titers ist für eine sichere Diagnose des IAS essentiell. Aufgrund der Heterogenität der IAA können diese verschiedenen Immunglobulin (Ig)-Klassen angehören. Die häufigste Ig-Klasse von IAA ist die IgG-Klasse. Da jedoch auch die für das Auftreten des IAS weitaus seltenere IgA- sowie IgM-Klassen beschrieben wurden, werden diese bei der Messung berücksichtigt (27).

Da allerdings bei kommerziellen Radioimmunassays lediglich die IgG-Klassen identifiziert werden können und nicht die in Verbindung mit dem IAS ebenfalls beschriebenen IgA- und IgM-Klassen, sollte, um falsch-negative Ergebnisse zu umgehen, zunächst eine Fällung mittels PEG durchgeführt werden (50). In der vorliegenden Untersuchung wurden ebenfalls IAS-Fälle mit der selteneren IgA-Klasse (55) und IgM-Klasse beschrieben (56).

Eine weitere Möglichkeit, um die Antikörper zu charakterisieren, liegt in der Durchführung der Scatchard-Analyse. Diese Methode dient zur Analyse von Bindungsverhältnissen, da sich durch diese die Affinität und Bindungskapazität der Antikörper bestimmen lässt. Da bekannt ist, dass IAA gegenüber Insulin eine hohe Bindungskapazität und niedrige Affinität besitzen, werden sich diese Eigenschaften zu Nutzen gemacht und geben Aufschluss darüber, ob es sich um für das IAS charakteristische IAA handelt (50).

## **4.6 HLA-Typen**

66,7% der asiatischen IAS-Patienten wiesen den HLA-Typ DRB1\*0406 auf, während dies nur bei 11,9% der nicht-asiatischen IAS-Patienten der Fall war. Hingegen wurde der HLA-Typ DRB1\*0403 häufiger bei den nicht-asiatischen Patienten mit 35,7% der Fälle als bei den asiatischen Patienten mit nur 5,9% der Fälle exprimiert. Die nicht-asiatischen Patienten wiesen häufiger als die asiatischen Patienten den HLA-Typ DRB1\*0404 auf. Fast gleich viel wurden bei beiden Patientengruppen die HLA-Typen DQB1\*0302 und seltenere in der Gruppe „andere“ HLA-Typen zusammengefasste HLA-Typen beschrieben. Dieses macht deutlich,



dass sich der genetische Hintergrund der asiatischen und nicht-asiatischen Patienten, im Hinblick auf die HLA-Typen, unterscheidet.

Uchigata et al. beschrieben, dass die nicht-asiatische Bevölkerung, im Vergleich zu der asiatischen Bevölkerung, eine niedrigere Prävalenz von DRB1\*0406 besitzt und vermuteten, dass sie deshalb eine geringere Häufigkeit des IAS aufweist (57). Auch die vorliegende Analyse ergab in der asiatischen Patientengruppe eine höhere Prävalenz des Allels DRB1\*0406 als bei den nicht-asiatischen Patienten. Uchigata et al. berichteten, dass alle asiatische Patienten, die das IAS nach Einnahme des Thyreostatikums MTZ entwickelten, den HLA-Typ DRB1\*0406 besaßen (45). Untersuchungen gaben Aufschluss darüber, dass bestimmte DR-Genprodukte ursächlich für das IAS sein könnten. Die am häufigsten mit IAS-assoziierten HLA-Typen besitzen gemeinsame Sequenzmotive am DRB1-Molekül, welche die Aminosäurereste 67-74 (Leucin-Leucin-Glutaminsäure-Glutamin-Arginin-Arginin-Alanin-Glutaminsäure [Leu-Leu-Glu-Gln-Arg-Arg-Ala-Glu]) überspannen. Untersuchungen der DRB1-Ketten zeigten, dass insbesondere der Aminosäurerest 71 (Arg) und Aminosäurerest 74 (Glu) das Risiko, IAS zu entwickeln und in der Folge an IAS zu erkranken, erhöhen. Die HLA-Typen DRB1\*0406, DRB1\*0403 und DRB1\*0901 besitzen gemeinsam die Aminosäurereste 71-74 (Arg-Arg-Ala-Glu). Da die asiatische Bevölkerung, im Gegensatz zu der nicht-asiatischen Bevölkerung, eine höhere Prävalenz des HLA-Typs DRB1\*0406 besitzt, erkranken diese auch dementsprechend häufiger an IAS als die nicht-asiatische Bevölkerung.

Im Allgemeinen lässt sich also festhalten, dass asiatische Patienten häufiger den HLA-Typ DRB1\*0406 exprimieren als nicht-asiatische Patienten, während letztere häufiger den HLA-Typ DRB1\*0403 aufweisen (27). Neben dem genetischen Hintergrund spielt die Einnahme von SH-Gruppen enthaltenden Medikamente eine zentrale Rolle bei der Entstehung des IAS. Censi et al. berichteten eine starke Korrelation zwischen HLA-Typen und der Einnahme von bestimmten Medikamenten. Bei allen asiatischen IAS-Patienten lag der HLA-Typ DRB\*0406 und bei allen nicht-asiatischen IAS-Patienten die HLA-Typen DRB1\*0406 und DRB1\*0403 vor, die ALA, das eine SH-Gruppe enthält, einnahmen (27). Somit

spielen bestimmte Trigger, wie die Einnahme von SH-Gruppen enthaltende Medikamente, auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition bei beiden Patientenpopulationen eine wichtige Rolle für das Auftreten des IAS.

## 4.7 Therapieansätze

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die nicht-asiatischen Patienten häufiger eine Therapie mit Glukose, Plasmapherese und Rituximab erhielten als die asiatischen Patienten. Grund dafür könnte sein, dass die asiatischen Patienten häufiger ein Medikamenten-induziertes IAS aufwiesen und sich durch Absetzen des auslösenden Präparates und ohne jegliche Therapie die hypoglykämische Symptomatik und die IAA-Werte rückläufig zeigten (52). Maisstärke wurde nur bei jeweils einem Fall der asiatischen und nicht-asiatischen Patientengruppen als Therapie eingesetzt (35, 36). Der Einsatz von Maisstärke, ein Glukosepolymer, bietet sich an, da es durch die verzögerten Resorbierung im Gastrointestinaltrakt eine postprandiale Hypoglykämie verhindern kann (27).

Für die Behandlung des IAS gibt es, je nach klinischem Verlauf und Ursache des IAS verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Bei einem Medikamenten-induzierten IAS wird empfohlen, dieses abzusetzen und regelmäßig kleine kohlenhydratarme Mahlzeiten einzunehmen. Die regelmäßigen kohlenhydratarmen Mahlzeiten dienen dazu, das Fasten zu verhindern und die Freisetzung von Insulin im Zusammenhang mit einer Glukosebelastung zu vermeiden. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit häufiger bei den nicht-asiatischen Patienten als bei den asiatischen Patienten entweder alleine (58) oder unterstützend mit einer anderen Therapie (59) eingesetzt.

Das sofortige Absetzen eines Medikamentes beim Medikamenten-induzierten IAS führte laut Censi et al. sowohl bei den japanischen als auch bei nicht-asiatischen Patienten zu einer vollständigen Remission der Symptome (27). Dieser positive Effekt wurde in weiteren Fallberichten beschrieben (21, 49, 63) und wurde in der vorliegenden Arbeit vermehrt bei den asiatischen Patienten berichtet. Zur Behandlung des IAS werden unter anderem Glukokortikoide verabreicht, welche eine schnellere Kontrolle der hypoglykämischen Symptome und einen

Abfall der IAA-Werte bewirken (27). Einer von mehreren Mechanismen der Glukokortikoid-Therapie ist, dass diese eine geringere Bindung des Autoantikörpers an Insulin bewirkt und damit einhergehend weniger hypoglykämische Episoden stattfinden (61). Zudem führt die Therapie zu einer Abnahme der Insulinsekretion (62). Durch die Abnahme des Insulins entstehen weniger Insulin-IAA-Komplexe, die in der Folge dissoziieren und zu hypoglykämischen Anzeichen führen. Desweiteren führt eine Glukokortikoid-Therapie zu einer Zunahme der peripheren Insulinresistenz und der hepatischen Glukoseproduktion (63), was ebenso für die Therapie der hyperinsulinämische Hypoglykämien günstig ist. Die Verabreichung von Glukokortikoiden hat sich in vielen Fallberichten gut bewährt (64, 67). Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist die Plasmapherese. Diese kommt zum Einsatz, wenn eine Glukokortikoid-Therapie nicht ausreicht oder eine Kontraindikation gegen Glukokortikoide (27), z.B. Osteoporose, Ulkusanamnese, Schwangerschaft, schwer einstellbare arterielle Hypertonie, vorliegt. Durch die Plasmapherese werden die für die Krankheit relevanten Antikörper entfernt (65). Fallberichte ergaben, dass sich die initial erhöhten IAA-Werte sowie die Hypoglykämie-Neigung deutlich regredient zeigten (7,66).

Eine neuere Therapiemöglichkeit besteht in der Gabe von Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper. Diese Therapie bietet sich bei Patienten an, die nicht ausreichend auf hochdosierte Glukokortikoide ansprechen (27) oder Nebenwirkungen unter der Glukokortikoidtherapie (wie etwa Cushing-Syndrom mit Zeichen einer arteriellen Hypertonie, Muskelatrophie oder Osteoporose), davontragen. Saxon et al. beschrieben in ihrem Fallbericht einen nicht-asiatischen Patienten, der zahlreiche Nebenwirkungen und kein ausreichendes Ansprechen unter Prednisolon-Therapie zeigte, Rituximab erhielt und die IAA-Werte und die hypoglykämischen Symptome anschließend deutlich rückläufig waren (35). Durch die Rituximab-Therapie reduziert sich die hypoglykämische Symptomatik. Es kommt allerdings nur zu Unterdrückung der IAA-Werte und nicht zum vollständigen Rückgang von diesen. Zudem kann die Einnahme von Rituximab die zusätzliche Einnahme von niedrigeren Glukokortikoid-Dosen wieder möglich machen, die vor der Rituximab-Therapie wirkungslos war (27).

Der Fallbericht aus unserem Krankenhaus zeigte nach initialem erfolgreichem Einstellen des Blutglukosespiegels durch Glukokortikoid-Therapie nach nur kürzester

Zeit eine Glukokortikoid-refraktäre Hypoglykämie mit erneut erhöhten IAA-Werten. Erst nach mehrmaliger Immunadsorption, zweimaliger Rituximab-Gabe und einer erneuten Glukokortikoid-Therapie wurden keine erneuten Hypoglykämien oder erhöhte Insulin- und IAA-Werte beschrieben.

## **4.8 Krankheitsverlauf**

Der Krankheitsverlauf des IAS ist variabel und reicht von Auflösung der Symptomatik bis hin zu einem letalen Verlauf. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Krankheitsverlauf bei den asiatischen Patienten im Allgemeinen günstiger war als bei den nicht-asiatischen Patienten. Bei etwa 70% der asiatischen Patienten war die Symptomatik vollständig rückläufig und es kam zu keinen neuen hypoglykämischen Symptomen. Nur bei etwa der Hälfte der nicht-asiatischen Patienten zeigte sich eine vollständige Rückbildung der Symptomatik. Eine Besserung der hypoglykämischen Symptomatik wurde häufiger mit etwa 36% bei den nicht-asiatischen Patienten im Vergleich zu etwa 24% der asiatischen Patienten berichtet. Ein unverändertes Fortbestehen der Symptomatik wurde bei keinem asiatischen Fall und nur bei einem nicht-asiatischen Fall dokumentiert. Daraus lässt sich schließen, dass das IAS prinzipiell eine gut behandelbare Krankheit ist. Allerdings wurden auch über einige wenige Todesfälle (nicht-asiatische Patienten etwa 8% der Fälle und asiatische Patienten etwa 5% der Fälle) berichtet, welche mit anderen Krankheiten, wie Multiorganversagen infolge einer Sepsis, in Verbindung gebracht wurden (30).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen, dass das IAS sowohl bei asiatischen als auch bei nicht-asiatischen Patienten einen meist günstigen Verlauf nimmt und es essentiell ist, begünstigende Faktoren zu identifizieren, um diese schnellstmöglich zu eliminieren.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass sich die Risikofaktoren zwischen den asiatischen und nicht-asiatischen Patienten deutlich unterscheiden. Bei den asiatischen Patienten wurde das IAS vermehrt in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, bei Einnahme von Thyreostatika und dem HLA-DRB1\*0406 Typ gebracht, wohingegen bei den nicht-asiatischen

Patienten dieses mit anderen Autoimmun- und Plasmazellerkrankungen, der Einnahme von ACE-Hemmern und dem HLA-DRB1\*0403 in Verbindung gebracht wurde.

## 5 Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*; 28(5):1245-9.
2. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;105.
3. Censi S, Albergoni MP, Gallo N, Plebani M, Boscaro M, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature. *Clin Chem Lab Med* 2017.
4. Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, u. a. Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1\*0406. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):249-54.
5. Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):250-4.
6. Jassam N, Amin N, Holland P, Semple RK, Halsall DJ, Wark G, u. a. Analytical and clinical challenges in a patient with concurrent type 1 diabetes, subcutaneous insulin resistance and insulin autoimmune syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:130086.
7. Wasada T, Eguchi Y, Takayama S, Yao K, Hirata Y, Ishii S. Insulin Autoimmune Syndrome Associated With Benign Monoclonal Gammopathy: Evidence for Monoclonal Insulin Autoantibodies. *Diabetes Care*;12(2):147-50.
8. Reisch N, Zwermann O, Reincke M. [Hypoglycemia and transient diabetes mellitus in an insulin autoimmune syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(20):1135-8.
9. Jain N, Savani M, Agarwal M, Kadaria D. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(4):178-81.
10. Burden AC, Rosenthal FD. Methimazole and insulin autoimmune syndrome. *Lancet*. 1983;2(8362):1311.
11. Moffa S, Improta I, Rocchetti S, Mezza T, Giaccari A. Potential cause-effect relationship between insulin autoimmune syndrome and alpha lipoic acid: Two case reports. *Nutrition*. 2019;57:1-4.
12. Bresciani E, Bussi A, Bazzigaluppi E, Balestrieri G. Insulin autoimmune syndrome induced by  $\alpha$ -lipoic acid in a Caucasian woman: case report. *Diabetes Care*. 2011;34(9):e146.
13. Takeuchi Y, Miyamoto T, Kakizawa T, Shigematsu S, Hashizume K. Insulin Autoimmune Syndrome possibly caused by alpha lipoic acid. *Intern Med*. 2007;46(5):237-9.

14. Benson EA, Healey LA, Barron EJ. Insulin antibodies in patients receiving penicillamine. *AJM*. 1985
15. Lidar M, Rachmani R, Half E, Ravid M. Insulin autoimmune syndrome after therapy with imipenem. *Diabetes Care*. 1999;22(3):524-5.
16. Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, Yokoyama H, Hirata Y, Omori Y. Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity*. 1994;19(4):279-84.
17. Pant V, Bhandari B, Baral S, Bajracharya SR. Insulin autoimmune syndrome as a cause of recurrent hypoglycemia in a carbimazole user: a case report from Nepal. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:29-32.
18. Hakamata M, Itoh M, Sudo Y, Miyata N. Insulin Autoimmune Syndrome after the Third Therapy with Methimazole. *Internal Medicine*. 1995;34(5):410-2.
19. Qing Y, Zhou J-G, Yuan G. Systemic lupus erythematosus presenting as hypoglycaemia with insulin receptor antibodies and insulin autoantibodies. *Lupus*. 2009;18(5):457-9.
20. Rouabhia S, Ramanoelina J, Godmer P, Reach G, Dutel J-L, Guillevin L. [Insulin autoimmune syndrome revealing systemic lupus erythematosus]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154(1):59-60.
21. Gregersen G, Dinesen B, Pedersen OB. [Autoimmune insulin syndrome. The first Danish case report]. *Ugeskr Laeger*. 1998;160(31):4539-40.
22. Sluiter WJ, Marrink J, Houwen B. Monoclonal gammopathy with an insulin binding IgG(K) M-component, associated with severe hypoglycaemia. *BJH* 1986;62(4):679-87.
23. Redmon B, Pyzdrowski KL, Elson MK, Kay NE, Dalmaso AP, Nuttall FQ. Hypoglycemia due to a monoclonal insulin-binding antibody in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1992;326(15):994-8.
24. Ito H, Miyake T, Nakashima K, Ito Y, Tanahashi C, Uchigata Y. Insulin Autoimmune Syndrome Accompanied by Multiple Myeloma. *Intern Med*. 2016;55(16):2219-24.
25. Raizada N, Rahaman SH, Kandasamy D, Jyotsna VP. Rare association of insulin autoimmune syndrome with ankylosing spondylitis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150090.
26. Schlemper RJ, Uchigata Y, Frölich M, Vingerhoeds AC, Meinders AE. Recurrent hypoglycaemia caused by the insulin autoimmune syndrome: the first Dutch case. *Neth J Med*. Mai 1996;48(5):188-92.
27. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):335.

28. Lohmann T, Kratzsch J, Kellner K, Witzigmann H, Hauss J, Paschke R. Severe hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome with insulin autoantibodies crossreactive to proinsulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(4):245-8.
29. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):204-9.
30. Alves C, Constança J, De León DD, Snider K, Stanley C. A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(11–12):1163-6.
31. Discher T, Seipke G, Friedmann E, Velcovsky HG, Federlin K. [Rezidivierender Hypoglykämien bei Insulin-Autoimmunsyndrom]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115(51–52):1950-5.
32. Deguchi A, Okauchi Y, Suehara S, Mineo I. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia. *Intern Med*. 2013;52(3):369-72.
33. Lechner K, Aulinger B, Brand S, Waldmann E, Parhofer KG. Hydrothermally modified slow release corn starch: a potential new therapeutic option for treating hypoglycemia in autoimmune hypoglycemia (Hirata's disease). *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(12):1369-70.
34. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):141-53.
35. Saxon DR, McDermott MT, Michels AW. Novel Management of Insulin Autoimmune Syndrome with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1931-4.
36. Chen AX, Beligaswatte A, White G, Burt MG. Rituximab for treatment of refractory insulin autoimmune syndrome associated with non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 91(1):230-232.
37. Kroemer TM, Erler A, Tsourdi E, Gruber M, Tselmin S, Julius U, u. a. Immunoadsorption Followed by Rituximab as a Definitive Treatment for Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Syndrome): A Case Report. *Diabetes Care*. 2018;41(3):e23-4.
38. Church D, Hunter RW, Lyall M, Clarke C, Vliegenthart ADB, Dear JW, u. a. Resolution of Hypoglycemia and Cardiovascular Dysfunction After Rituximab Treatment of Insulin Autoimmune Syndrome. *Diabetes Care*. 2017;40(7):e80-2.
39. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan. *Diabetol Int* 2010;1(1):21-5.



40. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
41. Khoo J, Eng S-K, Foo C-S. Recommendations for Obesity Management from Singapore. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2014;26(2):110.
42. Davis J, Juarez D, Hodges K. Relationship of Ethnicity and Body Mass Index with the Development of Hypertension and Hyperlipidemia. *Ethn Dis* 2013;23(1):65-70.
43. Wang Y-L, Yao P-W, Zhang X-T, Luo Z-Z, Wu P-Q, Xiao F. Insulin Autoimmune Syndrome: 73 Cases of Clinical Analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(17):2408-9.
44. Rajpal A, Kassem LS, Moscoso-Cordero M, Arafah BM. Clopidogrel-Induced Insulin Autoimmune Syndrome: A Newly Recognized Cause of Hypoglycemia in a Patient Without Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(9):1217-23.
45. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):e19-20.
46. Roh E, Kim YA, Ku EJ, Bae JH, Kim HM, Cho YM, u. a. Two cases of methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in graves' disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28(1):55-60.
47. Yamada E, Okada S, Saito T, Osaki A, Ozawa A, Yamada M. Insulin autoimmune syndrome during the administration of clopidogrel. *J Diabetes*. 2016;8(4):588-9.
48. Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med*. 2014;8(5):1581-4.
49. Han JS, Moon HJ, Kim JS, Kim HI, Kim CH, Kim MJ. Anti-tuberculosis Treatment-Induced Insulin Autoimmune Syndrome. *Ewha Med J* 2016;39(4):122.
50. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:963-78.
51. Waldron-Lynch F, Inzucchi SE, Menard L, Tai N, Preston-Hurlburt P, Hui P, u. a. Relapsing and remitting severe hypoglycemia due to a monoclonal anti-insulin antibody heralding a case of multiple myeloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4317-23.
52. Ismail AAA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1715-24.

53. Lohmann T, Kratzsch J, Kellner K, Witzigmann H, Hauss J, Paschke R. Severe hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome with insulin autoantibodies crossreactive to proinsulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(4):245-8.
54. Woo C-Y, Jeong JY, Jang JE, Leem J, Jung CH, Koh EH, u. a. Clinical Features and Causes of Endogenous Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Korea. *Diabetes Metab J* 2015;39(2):126-31.
55. Halsall DJ, Mangi M, Soos M, Fahie-Wilson MN, Wark G, Mainwaring-Burton R, u. a. Hypoglycemia due to an insulin binding antibody in a patient with an IgA-kappa myeloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 007;92(6):2013-6.
56. Ma W-Y, Won JGS, Tang K-T, Lin H-D. Severe hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(2):82-6.
57. Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. *Human Immunology*. 2000;61(2):154-7.
58. Lamy P-J, Sault C, Renard E. High fasting serum insulin level due to autoantibody interference in insulin immunoassay discloses autoimmune insulin syndrome: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(4):490-4.
59. Moller DE, Ratner RE, Borenstein DG, Taylor SI. Autoantibodies to the insulin receptor as a cause of autoimmune hypoglycemia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 988;84(2):334-8.
60. Cooray MSA, Somasundaram NP, Liyanarachchi KD, Sumanathilleke M. Insulin autoimmune syndrome – a rare cause of hypoglycaemia: a report on 2 cases. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism*. 2016;6(1):26-9.
61. Chu J-P, Zheng X-W, Lu J, Zhong J-Y, Li J-L, Xu M, u. a. Insulin-induced autoimmune syndrome: A case report. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):3359-62.
62. Capraro J, Wiesli P. Steroid-induzierter Diabetes. *Swiss Med Forum*. 2012 ;12(2728).
63. Kaser S, Röss C. Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels. *JCEM* 2013;6(4),26-28.
64. Veltroni A, Zambon G, Cingarlini S, Davì MV. Autoimmune hypoglycaemia caused by alpha-lipoic acid: a rare condition in Caucasian patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018.
65. Boser M, Kielstein JT. Rolle von Plasmapherese und Immunadsorption in der Rescue-Therapie rheumatologischer Erkrankungen. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):964-72.

66. Yaturu S, DePrisco C, Lurie A. Severe autoimmune hypoglycemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis. *Endocr. Prac.* 2004;10(1):49-54.

# Danksagung

Mein größter Dank gebührt Prof. Dr. med. Müssig, dem Hauptbetreuer dieser Dissertation, für das interessante Thema der Doktorarbeit, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussionsbereitschaft in der Zusammenarbeit. Ohne seine hilfreiche und qualifizierte Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Banasch danke ich für die Herstellung des Kontaktes zu meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Müssig, und die Bereitschaft Co-Betreuer dieser Arbeit zu werden.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Mann, die mich auf meinem Weg bis zu dieser Dissertation mit starken Nerven, viel Geduld und tatkräftiger Unterstützung begleitet haben.