

Auto-Antikörper bei Typ-1-Diabetes

Differentialdiagnostik und Risikostratifizierung

Klinische Bedeutung

Diabetes mellitus Typ 1 (DM1)

Die Ursache des Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung. Dabei kommt es im Rahmen der als Insulitis bezeichneten Entzündungsreaktion zu einer fortschreitenden Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Dieser Verlust der Beta-Zellen führt zu einem zunehmenden Insulinmangel. Erst wenn ca. 80–90 % der Beta-Zellen zerstört sind, manifestiert sich der Typ-1-Diabetes.

Die folgenden Marker sind zur Diagnose des Typ-1-Diabetes mellitus geeignet:

- Inselzellantikörper (ICA-Ak)
- Insulinautoantikörper (Insulin-Ak)
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der Beta-Zellen (GAD65-Ak)

- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2-Ak)
- Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Beta-Zellen (ZnT8-Ak)

LADA-Diabetes

Bei 10–20 % der Patienten, zumeist Erwachsene im mittleren und höheren Lebensalter, die aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes bisher dem Typ-2-Diabetes zugeordnet wurden, liegt jedoch in der Mehrheit ein verzögert auftretender Typ-1-Diabetes vor. Diese Spätmanifestation des DM1 wird als LADA (late onset autoimmune diabetes in the adult) bezeichnet. Der Autoantikörperdiagnostik kommt eine zentrale Rolle bei der Differenzierung zu, da es nicht möglich ist, einen LADA-Patienten auf Grundlage des klinischen Bildes sicher von einem Typ-2-Diabetiker abzugrenzen. Immunologisch sind diese Patienten allerdings auch nicht vom klassischen Typ-1-Patienten zu unterscheiden.

Zusammenstellung relevanter Beta-Zell-Antikörper

Name	Beschreibung	Prävalenz bei Erstmanifestation	Vorkommen bei Verwandten 1. Grades
Inselzell-Ak	Inselzell-Ak sind häufig die ersten initialen Beta-Zell-Ak und können schon viele Jahre vor Manifestation des Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Die Wertigkeit der Inselzell-Ak wird im Vergleich zu den anderen Beta-Zell-Antikörpern zunehmend geringer eingeschätzt.	60–90 % ¹	2–6 %
GAD65-Ak	GAD65-Autoantikörper sind spezifisch für den Diabetes mellitus Typ 1 und das Stiffman-Syndrom. Bei letzterem liegen in der Regel sehr hohe Antikörperkonzentrationen vor. GAD-Antikörper bleiben im Krankheitsverlauf des Diabetes länger als Inselzell-Ak nachweisbar, können daher also auch noch Jahre nach Erkrankungsbeginn einen autoimmunen Diabetes bestätigen.	65–80 %	4 %
IA-2-Ak	Die IA-2-Ak sind gegen eine Tyrosinphosphatase gerichtet, die sich in der Inselzellmembran befindet. IA-2-Ak sind beim Typ-1-Diabetes etwas weniger häufig positiv als Inselzell- oder GAD65-Ak	60–80 %	1,8 %
Insulin-Ak	Antikörper gegen Insulin können im Gefolge einer Insulintherapie mit exogenem Insulin oder im Rahmen eines Autoimmunprozesses (Insulin-Ak) entstehen. Das Auftreten des Insulin-Ak ist stark altersabhängig. Insulin-Ak spielen eine wichtige Rolle für die Risikoeinschätzung der Entwicklung eines Diabetes bei Kleinkindern. Sie sind meist die ersten Autoantikörper, die sich oft schon mehrere Jahre vor der klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 nachweisen lassen. Die Bestimmung der Insulin-Ak ist unter Insulintherapie nicht angeraten, da nicht zwischen induzierten Insulin-Antikörpern und autoimmunen Insulin-Ak unterschieden werden kann.	100 % (Kinder < 5 Jahre) ~90 % (Kinder/Jugendliche < 17 Jahre) < 20 % (Erwachsene > 17 Jahre)	2,7 %
Zink-Transporter-8-Ak	Häufig werden ZnT8-Ak nachgewiesen, ohne dass einer der anderen etablierten Diabetes-spezifischen Autoantikörper positiv ist (in 25–30 % der Fälle). Damit ist eine Steigerung der Gesamtsensitivität auf über 90 % möglich. Zudem besteht eine sehr gute Korrelation des Markers mit Masse und Funktion der Beta-Zellen.	60–80 %	1,6 %

Indikation

Die Untersuchung auf Antikörper gegen Beta-Zellen ist indiziert zur:

- Differentialdiagnostik und Abgrenzung des Typ-1-Diabetes (autoimmune Beta-Zell-Zerstörung)
- Prädiabetischen Diagnostik bei Risikogruppen (Familienscreening)
- Differentialdiagnostik Typ-2-Diabetes vs. LADA

Auto-Antikörper bei Typ-1-Diabetes und LADA

Die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Autoantikörper steigert die Nachweisbarkeit eines DM1 auf bis zu 98 %.

Generell wird bei der Diagnostik des autoimmunen Typ-1-Diabetes mellitus keine Stufendiagnostik empfohlen, sondern die simultane Bestimmung der Antikörper. Das Risiko, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, steigt deutlich mit der Zahl der vorhandenen Antikörper.

Die Insulinautoantikörper (Insulin-Ak) liegen altersabhängig in bis zu 90 % der Fälle vor, d. h., je jünger der Patient bei Manifestation des DM1 ist, desto häufiger sind Insulin-Ak nachweisbar. Die Prävalenz liegt bei einer Manifestation nach dem 17. Lebensjahr bei unter 20 %. IA-2-AK und GAD65-AK werden in 65–80 % der Fälle nachgewiesen. Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Beta-Zellen sind in ca. 60–80 % der Fälle bei der Erstmanifestation des DM1 positiv. Antikörper gegen IA-2 und gegen ZnT8 weisen bei prädiabetischen Patienten ein besonders hohes Progressionsrisiko für die Manifestation des DM1 auf. Inselzellantikörper können bei Erstmanifestation in 60–90 % der Fälle nachgewiesen werden. Der diagnostische Wert der Inselzell-Ak-Bestimmung wird allerdings zunehmend als geringer eingeschätzt, da die Antikörpertestung mit humanem Pankreasgewebe der Blutgruppe 0 als Substrat, auf das sich die Prävalenzdaten beziehen, mehrheitlich nicht mehr zur Verfügung steht. Während die Untersuchung der Inselzell-Ak in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2011 weiterhin empfohlen wird, ist sie in den internationalen ISPAD Consensus Guidelines von 2014 nicht vorhanden.

Typisch für LADA-Patienten ist das Auftreten von Antikörpern gegen GAD65. Zur Diagnosestellung sollte ein primäres Screening auf GAD65 durchgeführt werden. Bei negativem Befund können zusätzlich Antikörper gegen Beta-Zellen bestimmt werden. Positive Antikörperbefunde belegen das Vorliegen eines Autoimmunprozesses. Ein negativer Befund schließt aber einen LADA nicht gänzlich aus.

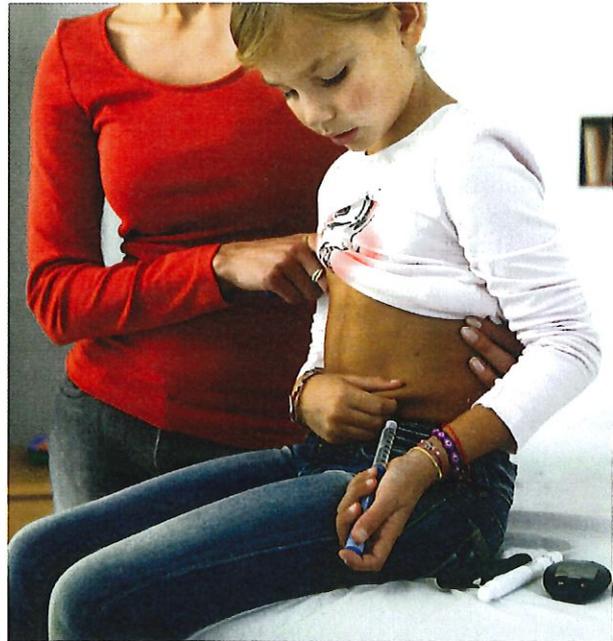
Befundbewertung

■ Positiver Nachweis eines Antikörpers

Es besteht ein geringes Risiko (< 15 %) einer Manifestation des Typ-1a-Diabetes innerhalb der nächsten 10 Jahre. Jährliche Kontrollen sind angeraten, da die nachgewiesenen Antikörper auch transient sein können.

■ Positiver Nachweis von zwei oder mehr Antikörpern

Es besteht ein hohes Risiko, an Typ-1a-Diabetes zu erkranken. Ca. 70 % der Patienten erkranken innerhalb der folgenden 10 Jahre, 85 % nach 15 Jahren und 100 % nach 20 Jahren. Nach Manifestation des Diabetes nehmen die Titer der Antikörper mit Ausnahme der GAD65-Ak kontinuierlich ab.



Screening von Risikopersonen

Bei Vorliegen eines Typ-1-Diabetes oder hohem Risiko entsprechend der Antikörperkonstellation wird ein Screening von erstgradigen Verwandten empfohlen. Dabei kann eine Testung von Kindern bei erhöhtem Diabetesrisiko schon ab einem Alter von 2–3 Jahren erfolgen. Eine zweite Testung kann bei negativem Befund im Alter von ca. 10 Jahren durchgeführt werden.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	Je Parameter 0,5 ml Serum				
Probentransport	Standardtransport				
Methode	IFT, RIP, RIA				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Inselzell-Ak	32500	€ 12,50	3815	€ 16,90	€ 19,44
GAD65-Ak	32500	€ 12,50	3877	€ 26,23	€ 30,17
IA-2-Ak	32500	€ 12,50	3877	€ 26,23	€ 30,17
Insulin-Ak	32501	€ 12,40	3877	€ 26,23	€ 30,17
Zink-Transporter-8-Ak	32500	€ 12,50	3877	€ 26,23	€ 30,17
Budgetbefreiungsziffer	32022				

Den Empfehlungen zur Auto-Antikörperdiagnostik der Deutschen Diabetes Gesellschaft folgend werden wir die häufig genutzte Indikationsanforderung „Diabetes-Antikörper“ entsprechend anpassen:

Diabetes-Antikörper als Indikations- bzw. Profilanforderung:

Inselzell-Ak	Insulin-Ak	GAD-65-Ak	IA-2-Ak	Zn-T8-Ak
--------------	------------	-----------	---------	----------

Autoren:

Dr. K. Mydlak, Dr. A. Krebs, Limbach Gruppe

Literatur:

- Schlosser M, Mueller PW, Törn C et al: Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2611-2620.
- Zhang L, Eisenbarth GS: Prediction and prevention of Type 1-Diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011; 3(1): 48-57.
- Chmiel R, Haupt F, Ziegler A: Diabetes Typ-1: Inselautoantikörper als diagnostische Marker. *Dtsch Arztebl International* 2013; 110(46): 16.
- Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A et al: S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Version 1.0. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011.
- Leslie RDG, Kolb H, Schloot NC et al: Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(7): 511-519.
- Pham MN, Hawa MI, Pflieger C et al: Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2-Diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia* 2011; 54(7): 1630-1638.
- An X, Zhou L, Jiang P et al: Advanced glycation end-products induce heparanase expression in endothelial cells by the receptor for advanced glycation end products and through activation of the FOXO4 transcription factor. *Mol Cell Biochem* 2011; 354(1-2): 47-55.
- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L et al: The cation efflux transporter ZnT8 (SLC30A8) is a major autoantigen in human type 1-Diabetes. *PNAS* 2007; 104(43): 17040-17045.
- Achenbach P, Lampasona V, Landherr U et al: Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1-Diabetes risk. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1881-1888.
- Gorus FK, Balti EV, Vermeulen I et al: Screening for insulinoma antigen 2 and zinc transporter 8 autoantibodies: a cost-effective and age-independent strategy to identify rapid progressors to clinical onset among relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol* 2013; 171(1): 82-90.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue K: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatric diabetes* 2006; 7(6): 343-351.
- Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A et al: Phases of type 1-Diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes* 2014; 15(S20): 18-25.

Stand: Oktober / 2016

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Karsten Mydlak
Facharzt für Laboratoriumsmedizin
E-Mail: k.mydlak@labor-cottbus.de
Telefon: +49 355 58402-11



MVZ Gemeinschaftslabor
COTTBUS

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
 Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
 Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

LIMBACH  GRUPPE