

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.

Autoren:

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

Literatur:

1. Schlosser M, Mueller PW, Törn C et al: Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2611-2620.
2. Zhang L, Eisenbarth GS: Prediction and prevention of Type 1-Diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011; 3(1): 48-57.
3. Chmiel R, Haupt F, Ziegler A: Diabetes Typ-1: Inselautoantikörper als diagnostische Marker. *Dtsch Arztebl International* 2013; 110(46): 16.
4. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A et al: S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Version 1.0. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatric diabetes* 2006; 7(6): 343-351.
12. 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

autoimmundiagnostik@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Aroser Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eweldd.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 17 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com