

Typ 1-Diabetes

Prädiktive und diagnostische Bedeutung von Autoantikörpern gegen Inselzell-Antigene

1 Epidemiologie

Über 6 Mio. Menschen in Deutschland leiden an Diabetes. Hierunter sind insgesamt etwa 500.000 Patienten (ca. 8 %), die an der autoimmunen Form des Diabetes mellitus (Typ 1-Diabetes, „juveniler“ Diabetes) erkrankt sind. Der Typ 1-Diabetes manifestiert sich häufig schon im Kindes- oder Jugendalter, kann jedoch auch mit Verzögerung im Erwachsenenalter (LADA = late/latent autoimmune diabetes in adults) auftreten. In der Altersgruppe zwischen 25 und 34 Jahren liegt in etwa 1/3 der Fälle mit klinisch neu diagnostiziertem, zunächst nicht insulinpflichtigen, vermeintlichem Typ 2-Diabetes ein LADA-Autoimmundiabetes vor, in der Altersgruppe von 54 bis 65 Jahren betrifft dies immerhin noch 8 % der Fälle.

2 Immunphänomene beim Typ 1-Diabetes

Schon Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung treten bei den Betroffenen als Ausdruck einer Inselzell-Entzündung Antikörper gegen Antigene der Pankreas-Beta-Zellen auf. Als Screeningtest diente bisher vor allem die Untersuchung auf Antikörper gegen Inselzellen (ICA) mittels IFT. Mit neueren Methoden (RIA, zuletzt auch EIA) lassen sich Antikörper gegen die bisher bekannten Zielantigene wie die Enzyme Glutamatdecarboxylase (anti-GAD) und Tyrosinphosphatase („Inselzellantigen 2“/ anti-IA2) sowie das Hormon Insulin (IAA) spezifischer und z. T. auch mit höherer Empfindlichkeit nachweisen. ICA, anti-GAD, anti-IA2 und IAA kommen bei Typ 1-Diabetes in unterschiedlicher Häufigkeit vor. Dies beruht nicht nur auf den genannten methodischen Ursachen, sondern auch auf patientenabhängigen Faktoren, wie z. B. dem Lebensalter. Bei Erwachsenen mit neu manifestiertem Typ 1-Diabetes lassen sich in 70 - 80 % der Fälle ICA, anti-GAD und -IA2, dagegen nur selten (< 20 %) IAA nachweisen. Bei Kleinkindern unter 5 Jahren mit neu manifestiertem Diabetes treten dagegen stets IAA und häufig auch ICA, anti-GAD und anti-IA2 (80 – 90 %) auf.

3 Krankheitsrisiko

Das Risiko einer Neuerkrankung an Typ 1-Diabetes beträgt 0,2 - 0,4 % (etwa 1 von 250 bis 500 Personen). Ist ein erstgradig Verwandter bereits erkrankt, liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit 10-mal (bei Erkrankung eines Elternteils), bis zu 20-mal (bei Erkrankung eines Geschwisterkindes) oder gar bis zu 100-mal höher (bei Erkrankung beider Eltern). Auch Eltern von Kindern mit Typ 1-Diabetes weisen ein erhöhtes Risiko auf. Lassen sich bei erstgradig Verwandten von Typ 1-Diabetikern keine Antikörper nachweisen, liegt ihr Risiko für einen Typ 1-Diabetes unter 1 %.

Bei ca. 20 % der Angehörigen von Typ 1-Diabetikern finden sich Antikörper gegen mindestens eines der Inselzell-Antigene. Etwa 5 % der Angehörigen von Typ 1-Diabetikern reagieren in 2 oder mehr Tests, bei diesen Individuen besteht, insbesondere, wenn hohe Antikörperkonzentrationen nachweisbar sind, ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes (40 % innerhalb von 3 Jahren, 70 % innerhalb von 10 Jahren). Der einmalige Nachweis von nur einem Antikörper ist bei Verwandten dagegen nicht a priori mit einem erhöhten Risiko behaftet, in diesen Fällen können Verlaufskontrollen in größerem zeitlichen Abstand (z. B. 2 Jahre) weiteren Aufschluss geben.

Bei Gestationsdiabetes weist der Nachweis von anti-GAD auf ein hohes Risiko (> 50 %) hin, postpartal an Typ 1-Diabetes zu erkranken. Der Nachweis von Antikörpern gegen Inselzellantigene erlaubt somit eine Risiko-Stratifizierung für die Diagnose Typ 1-Diabetes bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome. Die bevölkerungsweite Routineuntersuchung bei Kindern wird von Referenzinstitutionen propagiert.

Typ 1-Diabetes

Prädiktive und diagnostische Bedeutung von Autoantikörpern gegen Inselzell-Antigene

4 Diagnostische Bedeutung bei neu manifestiertem Diabetes mellitus

Die Abgrenzung des Typ 1-Diabetes gegen den Typ 2a-Diabetes (Typ 2-Diabetes bei Normalgewichtigen), den MODY-Diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young) sowie weiteren hereditären oder sekundären Diabetesformen aufgrund klinischer Befunde ist oft nicht möglich. In diesen Fällen hat die Bestimmung von ICA, IAA, anti-GAD und anti-IA2 auch bei bereits manifestem Diabetes diagnostische Bedeutung.

Bei Patienten mit LADA scheint eine frühzeitig begonnene Insulintherapie günstige Auswirkungen auf den Erhalt der endokrinen Pankreas-Restfunktion zu haben. Die Anwendung oraler Antidiabetika führt gerade bei diesen Patienten zu einer rascheren Erschöpfung der Hormonreserven. Der Identifizierung von LADA-Patienten durch Bestimmung der Antikörper gegen Inselzellen, GAD und IA-2 kommt daher erhebliche Bedeutung zu.

5 Untersuchungsmethoden und Referenzbereiche

Analyt	Methode	Referenzbereich
Inselzell-Antikörper (ICA)	indirekter Immunfluoreszenztest	< 5 JDF-U
Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD)	Enzymimmunoassay	negativ (< 5 kIU/L)
Tyrosinphosphatase-Antikörper (Inselzellantigen 2-Ak, IA2)	Enzymimmunoassay	negativ (< 8 kIU/L)
Insulin-Antikörper (IAA)	Radioimmunoassay	Negativ (<0,4 kU/L)

6 Untersuchungsmaterial und Stabilität

Für die Untersuchung wird 1 mL Serum benötigt. Die Antikörper sind bei 2 - 8 °C 2 Wochen stabil.

7 Literatur

Leitlinie Immunology of Diabetes Society, Diab. Care 24; 2001: 398 ff

Wasmuth, HE, Scherbaum, EA, J Lab Med 23; 1999: 535-542

Internet: www.diabetes-deutschland.de Leitlinienbasiertes Informationssystem zum Diabetes mellitus